

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operativen Intensivmedizin der
Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Untersuchung der Erregbarkeit spinaler Motoneurone während Propofolmononarkosen:
H-Reflex und H-Reflex-recovery
(interstimulusintervallabhängige Erholung)**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr.med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité -
Universitätsmedizin Berlin

von
Katja Müller
aus Zwickau

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. B. Rehberg-Klug
2. Prof. Dr. B. W. Urban
3. Prof. Dr. B. Antkowiak

Datum der Promotion: 16.01.2006

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
2	Material und Methoden	16
2.1	Patienten	16
2.2	Narkose.....	16
2.2.1	Narkosemittel Propofol	16
2.2.2	Propofolzufuhr und Aufzeichnung der Propofolkonzentration.....	16
2.2.3	Bestimmung der Propofolkonzentration im Blut	17
2.2.4	Narkosegerät.....	17
2.3	Technischer Aufbau zur Ableitung und Aufzeichnung der elektrophysiologischen Parameter.....	18
2.3.1	H-Reflex	18
2.3.2	EEG-Parameter.....	20
2.3.3	Tetanusreiz	21
2.4	Durchführung	21
2.4.1	Vorbereitung der Patienten.....	21
2.4.2	Durchführung der Messungen.....	21
2.5	Statistische Auswertung der Daten	25
2.5.1	Berechnung des $C_{50-Tetanus}$ -Wertes	25
2.5.2	Bestimmung der „Prediction Probability“ (P_K -Wert)	25
2.5.3	Vergleich prätetanischer mit posttetanischen Werten	26
2.5.4	Untersuchung der Konzentrationsabhängigkeit	26
2.5.5	Einfluss der Doppelreizstimulation.....	26
3	Ergebnisse	28
3.1	Untersuchte Patienten.....	28
3.2	Wachwerte.....	29
3.3	Ermittlung des $C_{50-Tetanus}$ -Wertes	30

3.4	Vorhersagefähigkeit einer Bewegung auf einen Schmerzreiz; „Prediction Probability“	31
3.5	Vergleich der prätetanischen mit den posttetanischen Werten	35
3.6	Zeitabhängigkeit der Unterdrückung von H-Reflex und EEG-Parametern unter Propofol.....	39
3.7	H-Reflex und EEG-Parameter unter Propofol in Abhängigkeit der Konzentration	41
3.8	Unterdrückung des H-Reflexes bei Doppelreizstimulation	44
3.9	Vergleich der Ziel- und Blutkonzentrationen von Propofol.....	47
4	Diskussion	48
5	Zusammenfassung.....	58
6	Literaturverzeichnis.....	60
	Lebenslauf.....	66
	Danksagung.....	67
	Eidesstattliche Erklärung.....	68
	Teilpublikationen	69

Abkürzungsverzeichnis

ASA	Risikoeinstufung der American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispektraler Index
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
FEMG	Faciales Elektromyogramm
HPLC	Hochleistungschromatographie (high performance liquid chromatography)
ISI	Interstimulusintervall
M.	Musculus
N.	Nervus
NIBP	Nichtinvasive Blutdruckmessung (noninvasive blood pressure)
P _K	Prediction Probability
RE	Entropie des kombinierten EEG/EMG-Signals (response entropy)
SD	Standardabweichung des Mittelwertes
SE	Spektrale Entropie (state entropy)
SEF _{95%}	Spektrale Eckfrequenz 95%
SEM	Standardfehler vom Mittelwert
TCI	Target Controlled Infusion (zielgesteuerte Infusion)
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1846 führte der amerikanische Chirurg William Thomas Green Morton die erste erfolgreiche Narkose mit Äther durch. Aus dieser Zeit stammen auch die ersten Versuche von Snow [Snow J, 47; Snow J, 58] und Guedel [Guedel AE, 37], die Narkose anhand klinischer Zeichen in Stadien einzuteilen. Die Suche nach einem geeigneten „Narkosetiefeparameter“ wird jedoch vor allem dadurch erschwert, dass es bis zum heutigen Tag keine eindeutige, allgemein anerkannte Definition für die Narkose gibt und es damit unklar ist, was gemessen werden soll [Lehmann, 01]. Eine mögliche Definition für Narkose stellte Prys-Roberts auf. Für ihn ist die Narkose ein Zustand, unter dem der Patient schmerzhaft stimuli weder wahrnimmt noch kann er sich an sie erinnern [Prys-Roberts, 87]. Kissin definiert die Narkose als einen pharmakologisch induzierten Zustand, um psychologische und körperliche Symptome auf ein chirurgisches Trauma zu verhindern [Kissin, 93]. Hypnose und Blockade der motorischen Reaktionen stellen für ihn die beiden wichtigsten Ziele einer Narkose dar.

Die Beurteilung der „Narkosetiefe“ erfolgt heute routinemäßig vor allem anhand klinischer, vegetativer Parameter wie Herzfrequenz, Blutdruck, Schwitzen, Tränenfluss, Pupillengröße und Pupillenreflex. In den letzten Jahren wurden zunehmend auch Signale der Großhirnrinde wie das Elektroenzephalogramm (EEG) oder akustisch evozierte Potentiale (AEP) zur Beurteilung der „Narkosetiefe“ herangezogen. Die Möglichkeit der Narkosetiefenmessung würde dem Anästhesisten und Patienten mehrere Vorteile bieten. Zum einen könnte das Risiko für die von Patienten immer wieder gefürchtete intraoperative Wachheit verringert werden und zum anderen könnten durch eine bessere Steuerung der Narkose Überdosierungen von Anästhetika vermieden werden. Dadurch besteht die Möglichkeit, die Zeit im postoperativen Aufwachraum und damit unter Umständen die Zeit des gesamten Krankenhausaufenthaltes zu verkürzen, was wiederum eine Kostenreduzierung der Narkose sowie die der gesamten Behandlung zur Folge hätte.

Als Maß für die Potenz von inhalativen Anästhetika gilt die 1965 von Eger *et al.* eingeführte minimale alveoläre Konzentration (MAC) [Eger, 65]. Die MAC stellt diejenige Narkosegaskonzentration dar, bei der 50 Prozent der Patienten keine gezielte Abwehrreaktion auf einen schmerzhaften Stimulus zeigen. Ein ähnliches Konzept gibt es für

intravenöse Anästhetika wie Propofol, bei denen die MAC als EC_{50} -Wert angegeben wird [Davidson, 93]. EC_{50} ist diejenige Konzentration im Effektkompartiment, bei der 50 Prozent der Patienten keine Reaktion auf chirurgische Stimulation wie zum Beispiel einen Hautschnitt zeigen. Demzufolge stellen Aussagen über motorische Reaktionen einen wesentlichen Faktor zur Bestimmung der Wirkungsstärke von Anästhetika dar.

Die Forschungsergebnisse von Rampil *et al.* und Antognini *et al.* geben Hinweise dafür, dass die Unterdrückung von motorischen Reaktionen auf Schmerzreize hauptsächlich auf spinaler Ebene vermittelt wird. Rampil *et al.* zeigte am Rattenmodell, dass unter Isofluran die MAC des Anästhetikums nicht durch Dezerebrierung oder Durchtrennung des Rückenmarks verändert wird [Rampil, 93; Rampil, 94]. Antognini und seine Mitarbeiter haben die Wirkung von Isofluran auf Großhirnebene und Rückenmark bei Ziegen untersucht. Bei isolierter zerebraler Perfusion musste die Konzentration von Isofluran erhöht werden, um eine positive Reaktion auf einen Schmerzreiz zu verhindern [Antognini, 93; Borges, 94]. Beide kamen zu der Schlussfolgerung, dass wesentliche Wirkungsmechanismen von Anästhetika für die Entstehung bzw. Unterdrückung von Bewegungen im Rückenmark liegen.

Deshalb sollten Narkosetiefeparameter gefunden werden, die Informationen über die Hemmung des Schmerzreflexes beziehungsweise den Aktivitätszustand des Rückenmarks während der Narkose enthalten. Ein typischer spinaler Reflex ist z.B. der Wegziehreflex. Ein Schmerzreiz führt zur Aktivierung nozizeptiver Afferenzen, die im Hinterhorn des Rückenmarks an Interneuronen enden. Diese Interneurone beeinflussen exzitatorisch und inhibitorisch die motorischen Vorderhornzellen, die für die motorischen Bewegungen, am Beispiel des genannten Wegziehreflexes für eine rasche Flexionsbewegung (Fluchtbewegung), verantwortlich sind [Schaible H.-G., 97]. Die Verschaltungen des Schmerzreflexes sind komplex und schwierig interpretierbar. Das einfachste Beispiel für einen kompletten motorischen Reflexbogen ist der monosynaptisch verschaltete Eigenreflex. Dabei wird durch Dehnung des Muskels eine Erregung der Spindelsensoren ausgelöst, die wiederum eine Kontraktion des Muskels bewirken [Wiesendanger M., 97]. Ein auf diese Weise monosynaptisch verschalteter Reflex ist der Hoffmann-Reflex (H-Reflex).

Der H-Reflex wurde erstmals im Jahre 1918 durch den Physiologen Paul Hoffmann (1857-1919) beschrieben [Hoffmann, 18]. Im Jahre 1950 führten Magladery und McDougal zu Ehren Paul Hoffmanns die Bezeichnung H-Reflex ein [Magladery, 50]. Die Auslösung erfolgt durch die elektrische Stimulation des N. tibialis im Bereich der Kniekehle. Aus der Erregung der Ia-Afferenzen und deren monosynaptischen Verschaltung auf die α -Motoneurone im Rückenmark resultiert der H-Reflex.

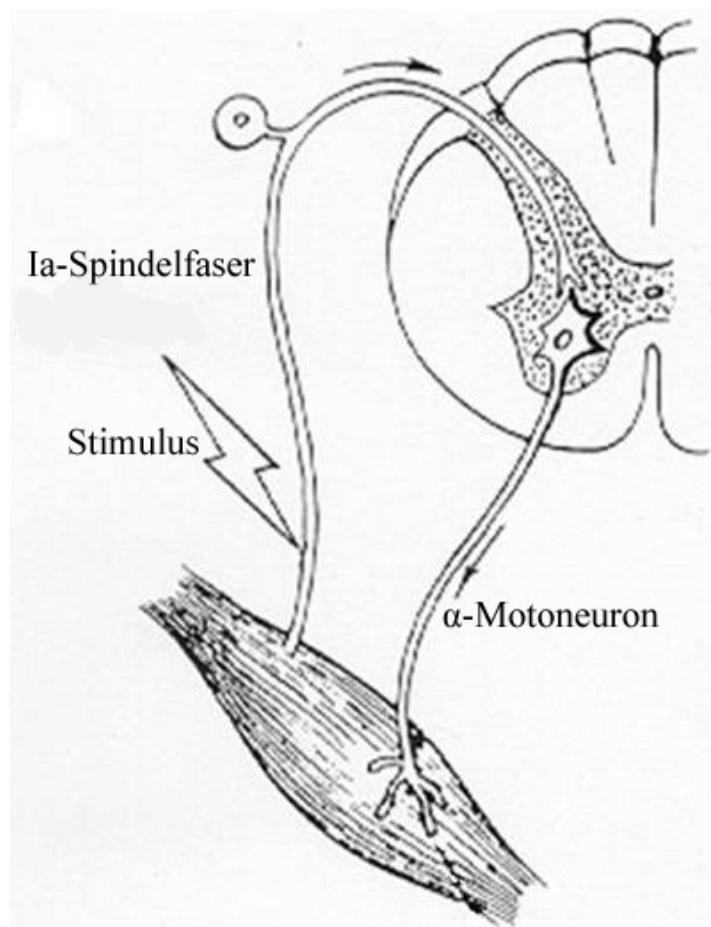


Abbildung 1: Schematische Darstellung des H-Reflexes. Durch Stimulation des peripheren Nerven werden die sensorischen Ia-Spindelfasern erregt, die die Aktionspotentiale zum Rückenmark weiterleiten. Dort werden sie monosynaptisch auf die Vorderhornzellen umgeschaltet. Über die α -Motoneurone gelangen sie zum Muskel, wo sie eine Kontraktion auslösen (modifiziert nach Zhou: Anesthesiology 2000; 93: 32-8).

Dadurch werden im Elektromyogramm wie in Abbildung 2 dargestellt ist zwei Muskelantworten sichtbar. Mit einer Latenz von 5 - 10 ms erscheint zunächst die M-Welle, die durch die direkte Reizung der Axone der α -Motoneurone des N. tibialis entsteht. Die zweite Welle, der H-Reflex, wird mit einer Latenz von 30 - 35 ms registriert. Mittels dieser von Hoffmann entwickelten Methode [Hoffmann, 18] lassen sich Amplitude und Latenz der muskulären Antwort reproduzierbar und nichtinvasiv messen.

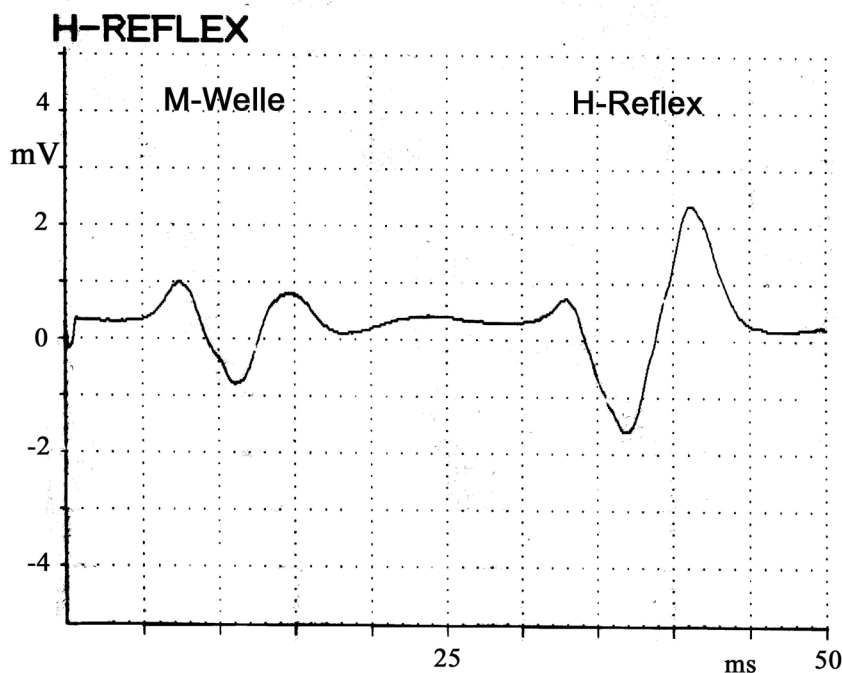


Abbildung 2: H-Reflex, abgeleitet über dem M. soleus nach elektrischer Stimulation des N. tibialis in der Kniekehle. Durch die direkte Stimulation der α -Motoneurone entsteht die M-Welle. Mit einer etwas längeren Latenzzeit folgt der H-Reflex, der die monosynaptisch verschaltete Muskelantwort darstellt.

Klinisch wird der H-Reflex vor allem in der Neurologie zur Diagnostik von proximalen Nervenschädigungen, Polyneuropathien, S₁-Radikulopathien, Konus-Kauda-Syndromen und dem Guillain-Barré-Syndrom eingesetzt [Fisher, 92].

Bereits 1967 konnten de Jong *et al.* nachweisen, dass die Unterdrückung der H-Reflexamplitude mit der Muskelrelaxation unter Allgemeinanästhetika korreliert [De Jong, 67]. Nur zwei Jahre später schlugen Freund *et al.* den H-Reflex erstmals zur Mes-

sung der Potenz von Anästhetika vor [Freund, 69].

Kerz *et al.* zeigte unter Propofolnarkosen eine mit steigender Konzentration zunehmende Unterdrückung der H-Reflexamplitude [Kerz, 01]. Eine Verminderung der Erregbarkeit spinaler Motoneurone unter Propofol weisen auch die Ergebnisse von Dueck *et al.* und Kakinohana *et al.* nach [Dueck, 03; Kakinohana, 02]. Neuere Studien zeigen, dass die Unterdrückung der H-Reflex-Amplitude unter Narkosen mit inhalativen Anästhetika mit der Unterdrückung von Schmerzreizen korreliert [Rehberg, 04; Zhou, 98].

Ein weiterer Ansatz zur Entwicklung von möglichen Narkosetiefeparametern liegt in der Analyse des EEGs. Bei einem EEG werden elektrische Potenzialschwankungen der Hirnrinde zwischen zwei Punkten abgeleitet. Dabei setzen sich die Potentialschwankungen aus der Summe aller exzitatorischer und inhibitorischer postsynaptischer Potentiale der kortikalen Pyramidenzellen zusammen.

Im Gegensatz zur spinal vermittelten Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize wird die hypnotische Komponente der Anästhesie durch Suppression kortikothalamischer Schaltkreise vermittelt. Diese Suppression spiegelt sich auch im Oberflächen-EEG wieder. Die Interpretation der Rohdaten des EEGs ist sehr aufwendig und zeitintensiv. Deshalb wird versucht, dass EEG so weiterzuverarbeiten, dass es entscheidende Informationen schnell und übersichtlich für den Anästhesisten darstellt. In den letzten Jahren wurden verschiedene Parameter entwickelt, die diesem Anspruch gerecht werden. In der Weiterverarbeitung der EEG-Rohdaten spielt die Fourier-Analyse eine große Rolle. Sie dient der Umwandlung der EEG-Rohdaten in ein Power- sowie Phasenspektrum des EEGs. Im Powerspektrum sind die Amplituden in Abhängigkeit der Frequenz dargestellt. Die Fläche unter der Kurve entspricht dabei der Gesamtaktivität des Powerspektrums. Die Verteilung des Powerspektrums lässt sich mit Hilfe der spektralen Eckfrequenz beschreiben. Die spektrale Eckfrequenz_{50%}, auch Medianfrequenz genannt, ist diejenige Frequenz, die das Powerspektrum in der Hälfte teilt. Das heißt, dass 50 Prozent der Energie über und 50 Prozent unter dieser Schwellenfrequenz liegen. Bei der spektralen Eckfrequenz_{95%} liegen 95 Prozent der Gesamtenergie des EEGs unterhalb dieser Frequenz. Beide Parameter erfassen somit die Veränderung der Frequenzverteilung. Probleme in der Beurteilung der SEF_{95%} stellt der biphasische Verlauf bei subanästhetischen Konzentrationen [Katoh, 98; Struys, 98] sowie das Auftreten von

„burst-suppression“ Mustern bei tiefer Narkose dar [Bruhn, 00; Rampil, 98].

Der Bispektrale Index kurz BIS® ist ein von der Firma Aspect Medical Systems entwickelter Index, in den neben Daten aus dem Powerspektrum auch das Phasenspektrum der Fast-Fourier-Transformation mit in die Berechnung einfließen. Neben der Bispektralanalyse setzt sich der BIS außerdem aus zwei weiteren, gewichteten Subkomponenten zusammen. Das heisst, dass im Bereich niedriger Anästhetikakonzentrationen die „relative β -Ratio“ und die „burst suppression ratio“ im Bereich sehr hoher Anästhetikakonzentrationen berücksichtigt wird. Die mathematische Basis des Bispektralen Index beschrieb Rampil 1998 [Rampil, 98]. Dennoch ist zum Zeitpunkt dieser Arbeit der genaue mathematische Algorithmus zur Berechnung des Bispektralen Index immer noch nicht vollständig veröffentlicht und damit weiter unklar. Als erster Index zur Messung der „Narkosetiefe“ erhielt der BIS 1996 die Zulassung der amerikanischen Food and Drug Administration, FDA [Johansen, 00]. Der Bispektrale Index ist eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100, wobei 100 vollständiger Wachzustand bedeutet und 0 einem Nulllinien-EEG entspricht. Untersuchungen deuten darauf hin, dass der BIS im Vergleich zu anderen EEG-Parametern, wie z.B. SEF_{95%}, besser für die Beurteilung der Narkosetiefe geeignet ist [Sleigh, 99]. Klinisch führt das BIS-Monitoring zu einem geringerem Propofolverbrauch sowie zu einer schnelleren Erholung nach Propofolnarkosen [Luginbuhl, 03]. Neueste Studien zeigen, dass mittels BIS-Monitoring das Risiko von Awareness vermindert werden kann [Ekman, 04; Myles, 04].

Alternativ kann das EEG anhand der Entropie ausgewertet werden. Die spektrale Entropie misst die Unregelmäßigkeit der Verteilung des Frequenzspektrums im EEG. Ein Algorithmus zur Berechnung der Entropie des EEGs wurde 2004 von einer finnischen Arbeitsgruppe veröffentlicht [Viertio-Oja, 04]. Je unregelmäßiger das EEG ist, (wie es zum Beispiel im Wachzustand der Fall ist), desto größer wird die Entropie. Während einer Narkose ist eine erhöhte Synchronität des EEGs zu beobachten, was eine Abnahme der Entropie zur Folge hat. Auf dem Prinzip der Entropiemessung beruht der Datex-Ohmeda „M-Entropy“ Monitor, der aus der Entropie des Powerspektrums zwei potentielle Narkosetiefeparameter generiert. Zum einen die spektrale Entropie des EEG-Signals (SE) und zum anderen die Entropie des kombinierten EEG/EMG-Signals (response entropy = RE). Bei der SE werden Frequenzen von 0,8 - 30 Hz in die Analyse

einbezogen. Sie wird als dimensionslose Zahl zwischen 0 und 91 angegeben. Höhere Frequenzen (0,8 - 47 Hz) gehen in die Berechnung der RE ein. Die RE ist ebenfalls dimensionslos und erreicht Werte zwischen 0 und 100. Die Berücksichtigung von höheren Frequenzen bei der RE beruht auf der Annahme, dass mit zunehmender Frequenz (>30 Hz), der Anteil an der Muskelaktivität zunimmt. Bei einer chirurgischen Stimulation (z.B. Hautschnitt) würde eine solche Zunahme unter unzureichender Narkosetiefe auftreten und wäre aufgrund der zunehmenden EMG-Aktivität in einer Erhöhung der Entropie des kombinierten EEG/EMG-Signals abgebildet. Dadurch kann die RE möglicherweise dazu beitragen, Wachheitsreaktionen zu verhindern bzw. frühzeitig zu erkennen sowie die Narkose optimal zu steuern. Die Sedierung als ein Endpunkt der Narkose ist anhand der Entropie gut einzuschätzen [Anderson, 04a; Anderson, 04b]. Da das EMG von subkortikalen Anteilen beeinflusst wird, ist die Entropie möglicherweise besser zur Vorhersage motorischer Reaktionen geeignet als andere EEG-Parameter.

Bei inhalativen Anästhetika haben Untersuchungen ergeben, dass der Narkoseendpunkt „Bewegung auf einen Schmerzreiz“ mit EEG-Parametern nicht vorher gesagt werden kann [Dwyer, 94; Katoh, 98]. Die Arbeitsgruppe um Bruhn *et al.* hat mit ihren Ergebnissen gezeigt, dass dies ebenfalls unter Propofol und Remifentanyl der Fall ist [Bruhn, 03].

Wie oben erläutert, werden motorische Reaktionen auf Schmerzreize spinal vermittelt [Antognini, 93; Borges, 94; Rampil, 93; Rampil, 94] und sollten daher durch spinale Parameter besser vorhersagbar sein als durch das EEG. In einer früheren Studie wurde nachgewiesen, dass motorische Reaktionen unter Sevofluran mit dem H-Reflex besser vorhersagbar sind als mit den EEG-Parametern BIS und SEF_{95%} [Rehberg, 04]. Diese Studie untersucht vergleichend den Effekt von Propofol auf den H-Reflex und die EEG-Parameter BIS, SEF_{95%}, SE und RE. In Anlehnung an die Studie mit Sevofluran von Rehberg *et al.* [Rehberg, 04] stellten wir folgende Hypothese auf:

Hypothese 1: Die Vorhersage motorischer Reaktionen auf einen Schmerzreiz ist während Propofolmononarkosen mittels H-Reflex besser zu beurteilen als durch abgeleitete EEG-Parameter (BIS, SEF_{95%}, SE und RE).

Thornton *et al.* beschreiben die Narkosetiefe als einen Zustand der Balance zwischen Unterdrückung und Aktivierung des ZNS. Dabei führen Anästhetika zu einer Unterdrückung, operative Stimuli hingegen zu einer Aktivierung des ZNS [Thornton, 88]. Ein Narkosetiefeparameter müsste ihrer Meinung nach dieses Gleichgewicht abbilden können. Die aufgezeichneten Parameter sollten dabei eine von der Konzentration des Narkosemittels abhängige Veränderung zeigen. Außerdem müsste er von operativen Stimuli beeinflusst werden können und auf diese mit Veränderung seines Wertes reagieren. Deshalb sollte für potentielle Narkosetiefeparameter ermittelt werden, ob sie eine Reaktion auf einen Schmerzreiz zeigen können. Die ist zum Beispiel für den H-Reflex unter Sevofluran der Fall [Rehberg, 04]. Dieses Ergebnis führte uns zu folgender Hypothese:

Hypothese 2: Die Amplitude des H-Reflexes wird während einer Propofolnarkose durch einen Schmerzreiz erhöht.

Das gleiche sollte auch für die RE gelten, die in ihrem EMG-Anteil auch subkortikalen Einflüssen unterliegt. Ein plötzlicher Anstieg des EMG-Signals deutet daraufhin, dass der Patient auf externe Stimuli, wie zum Beispiel schmerzhaft Reize, reagiert [Viertio-Oja, 04]. Diese Überlegungen führten zu folgender Hypothese:

Hypothese 3: Die Entropie des kombinierten EEG/EMG-Signals (= RE, „response entropy“) zeigt einen Anstieg nach Auslösung eines Schmerzreizes.

Neben der praktischen Anwendbarkeit des H-Reflexes zur Bestimmung der Narkosetiefe anhand der Vorhersage motorischer Reaktionen sollte mit dieser Untersuchung auch geklärt werden, welchen Effekt Propofol auf die sogenannte „paired pulse depression“ (H-Reflex-recovery) ausübt. Bei der „paired-pulse-depression“ wird der H-Reflex durch Doppelstimulation mit unterschiedlichen Interstimulusintervallen ausgelöst. Die Beeinflussung der Recovery-Kurve des H-Reflexes durch verschiedene Anästhetika konnte in einer tierexperimentiellen Studie von Ho und Waite gezeigt werden [Ho, 02]. Crayton *et al.* untersuchten den Einfluss von Diazepam auf die Erholung des H-Reflexes unter Doppelreizstimulation und zeigte dabei eine Verzögerung der H-Reflex-Erholungskurve

unter Diazepam [Crayton, 80]. Dutton *et al.* konnten mit Hilfe der Doppelstimulation einen Einfluss der temporalen Summation auf die Vermittlung von Immobilität unter Isoflurannarkosen nachweisen [Dutton, 03].

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwiefern Propofol einen Einfluss auf die intervallabhängige Erholung des H-Reflexes hat. Unsere aufgestellte Hypothese ist:

Hypothese 4: Propofol unterdrückt die interstimulusintervallabhängige Erholung des H-Reflexes.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Nach Einwilligung der Ethikkommission der Charité wurden 36 Patienten der Kliniken für Urologie sowie Frauenheilkunde und Geburtshilfe in diese prospektive Studie eingeschlossen. Alle Patienten befanden sich wegen elektiver urologischer oder gynäkologischer Eingriffe in stationärer Behandlung. Im Rahmen der Prämedikationsvisite wurden sie am Vortag über Ziel, Zweck, Ablauf und Risiken der Studie aufgeklärt. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis für die Teilnahme an der Studie. Die Studienteilnehmer waren volljährige und einwilligungsfähige Patienten der ASA-Risikoklassen I + II. Als Ausschlusskriterien galten neurologische Erkrankungen, chronische Einnahme ZNS-wirksamer Medikamente, Drogen- oder Alkoholabusus, Schwangerschaft und alle Kontraindikationen für eine Maskeneinleitung.

2.2 Narkose

2.2.1 Narkosemittel Propofol

Propofol (Disoprivan® 2%, Astra Zeneca, Wedel, Deutschland) wurde in den späten 80er Jahren als ein sehr potentes Hypnotikum in die Klinik eingeführt. Propofol führt zu einer direkten Aktivierung von GABA_A-Rezeptor-Chloridionen-Komplexen. Diese Aktivierung erhöht die Leitfähigkeit für Chloridionen. Hara *et al.* schlussfolgern daraus den anästhetischen Effekt von Propofol [Hara, 93]. Propofol wird zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose eingesetzt unter anderem auch in der Neurochirurgie, Kardiochirurgie sowie in der Kinderanästhesie, als auch zur Sedierung von Patienten auf Intensivstationen eingesetzt. Ein wesentlicher Vorteil von Propofol ist seine schnelle metabolische Umsetzung. Die Halbwertszeit liegt bei 10 bis 20 min, wodurch die Aufwachzeit für den Patienten sehr kurz ist verglichen mit Narkosen unter Thiopental und vielen inhalativen Anästhetika.

2.2.2 Propofolzufuhr und Aufzeichnung der Propofolkonzentration

Die Propofolzufuhr erfolgte zielgesteuert über eine TCI-Pumpe (TCI = „target controlled infusion“) (Perfusor® compact, B/BRAUN, Melsungen, Deutschland) gesteuert durch die Software „TCI for Windows“ (Version 1.07 Rel. 1c © KAI Bonn 2000), um eine bestimmte, vorher eingestellte Propofolkonzentration zu erreichen und aufrecht zu

erhalten. Zur Berechnung der Konzentration wurde der Parametersatz von Marsh [Marsh, 91; Coetzee, 95] verwendet.

2.2.3 Bestimmung der Propofolkonzentration im Blut

Zur Bestimmung der Propofolkonzentration im Blut wurde jedem Patienten am Ende der Messung vor der Gabe anderer Medikamente 5 ml Blut in einem Serum-Röhrchen abgenommen. Anschließend wurden die Proben für 10 min bei 3000 Umdrehungen/ min zentrifugiert und 1 ml Serum für die weitere Analyse tiefkühlgelagert. Die Propofolbestimmungen erfolgten im toxikologisch, chemischen Labor des Instituts der Rechtsmedizin der Charité. Die Analyse der Serumproben erfolgte mit der Hochleistungschromatographie (HPLC = high performance liquid chromatography). Dazu wurde eine HPLC-Anlage der Firma Shimadzu (Shimadzu Europa GmbH, Duisburg) bestehend aus einer HPLC-Pumpe LC-6A, einem Autosampler SIL-9A, einem Photodiodenarraydetektor SPD-M10AVP, einem Vakuumentgaser DG-1210 (Optilab Chromatographie Technik, Berlin) und einem Standard IBM PC verwendet. Die Anlage wurde durch die Software Class-VP 5.032 gesteuert. Die Messungen erfolgten an einer HPLC-Säule Lichrospher-RP8ec, 5 μ m, 250 x 4,0 mm (Merck, Darmstadt) mit einer isokratischen mobilen Phase bestehend aus 0,1 M Phosphatpuffer pH 2,3 und Acetonitril (UV-Qualität Merck, Darmstadt) im Verhältnis 1 : 1 (v/v) bei einer Fließgeschwindigkeit von 1 ml/min. Alle Proben wurden in Doppelbestimmung gemessen. Jeweils 200 μ L Serum wurden 200 μ L Acetonitril zugesetzt. Nach 5 min Schütteln wurde die Mischung 1 min zentrifugiert und vom Überstand 50 μ L in die HPLC injiziert. Der Propofol-Peak im Chromatogramm ist durch das UV-Spektrum identifiziert worden. Die Quantifizierung erfolgte bei 219 ± 5 nm.

2.2.4 Narkosegerät

Als Narkosegerät diente das transportable Narkosesystem Ohmeda Modulus® CD (Datex Ohmeda, Madison WI, USA). Der Modulus ist ein Standard-Narkosegerät und verfügt über Messverfahren und Anzeigen der Herzfrequenz, des automatisch nichtinvasiv gemessenen Blutdrucks (NIBP), der Pulsoxymetrie, der Kapnometrie sowie den entsprechenden Beatmungsparametern. Mit einem integriertem Diskettenlaufwerk wurden alle 20 Sekunden die Daten des Narkosegerätes aufgezeichnet.

2.3 Technischer Aufbau zur Ableitung und Aufzeichnung der elektrophysiologischen Parameter

2.3.1 H-Reflex

Mit dem Gerät Neuropack „Four mini“ der Firma Nihon Kohden (Nihon Kohden Corporation, Tokio, Japan) wurde der H-Reflex ausgelöst und aufgezeichnet. Die Filterung der eingehenden Signale erfolgte mit einem Tiefpassfilter (3 kHz) und einem Hochpassfilter (20 Hz). Die Stimulation wurde mit Rechteckimpulsen von 1ms Dauer und einer Frequenz von 0,1 Hz durchgeführt. Parallel zur Aufzeichnung wurden die Daten des Neuropack bis 100 ms nach Stimulus reizgetriggert an ein Notebook gesandt und mittels der DASyLab® 5.6 Software (Firma Datalog, Mönchengladbach, Deutschland) registriert. Die Ableitung des H-Reflexes erfolgte über dem M. soleus. Als Oberflächenelektroden für die Stimulation und Ableitung dienten Ag/AgCl-Selbstklebeelektroden („blue sensor“ Medicotest S/A, Istrykke, Dänemark). Für die Ableitung des Elektromyogramms klebten wir eine Messelektrode auf den Muskelbauch des M. soleus, distal des M. gastrocnemius. Die zweite Messelektrode wurde über der Achillessehne platziert, wodurch die Amplitudenantwort vergrößert wird [Fisher, 92]. Der Übergangswiderstand war stets kleiner als 5000 Ohm. Die Erdungselektrode wurde seitlich zwischen den beiden Messelektroden in Höhe der Peroneusmuskulatur angebracht. Zum Aufsuchen der Stimulationspunkte wurde zuerst mittels einer bipolaren Handelektrode der N. tibialis in der Kniekehle aufgesucht. Bei konstanter Auslösung des H-Reflexes markierten wir den Stimulationsort und klebten zwei Oberflächenelektroden zur konstanten Stimulation im Abstand von 2 cm auf, wobei die Kathode proximal zur Anode angeklebt wurde, um den anodalen Block zu vermeiden. Zur besseren Fixierung bekamen die Patienten eine Knierolle mit einem Durchmesser von ca. 20 cm in die Kniekehle gelegt. Der Fuß wurde außerdem in leichter Dorsalflexionsstellung mit einer Schiene fixiert, um eine konstante Fußposition zu gewährleisten.

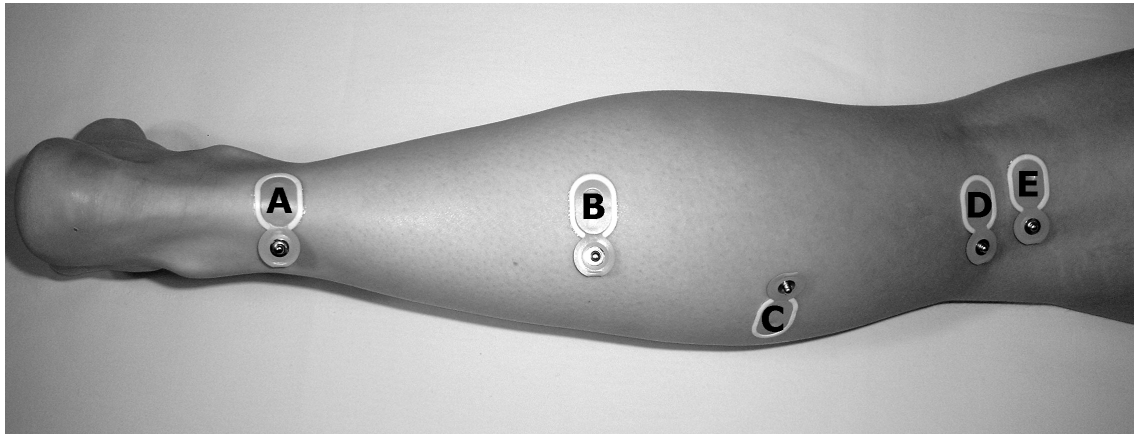


Abbildung 3: Schema zur Ableitung des H-Reflexes über dem M. soleus des rechten Beins. A = distale Ableitung, B = proximale Ableitung, C = Erdung, D = Stimulation (Anode) und E = Stimulation (Kathode).

Die Patienten wurden aufgefordert, sich zu entspannen und das Bein nicht mehr zu bewegen. Im Anschluss daran wurde die Reizstärke solange verändert, bis der H-Reflex mit maximaler Amplitude konstant ausgelöst werden konnte. Der H-Reflex hat bei submaximaler Stimulation die größte Amplitude, da die orthodromen Impulse bei größer werdender Stimulationsstärke von den antidrom verlaufenden Impulsen abgeschwächt werden [Schieppati, 87]. Zur Messung des H-Reflexes wurden zwei unterschiedliche Messverfahren angewandt. Im Rahmen der so genannten „paired-pulse-depression“ wurden Doppelreize appliziert, wobei der Abstand zwischen beiden Reizen zunehmend größer wurde. Die einzelnen Reizabstände betrugen 50, 80, 100, 150, 200, 500, 750, 1000, 2000, 4000 und 8000 ms. Die Messung des H-Reflexes mit der Doppelstimulation wurde bei jedem Patienten vor Beginn der Propofolzufuhr und nach Erreichen eines steady states von Propofol durchgeführt. Bis zum Erreichen eines steady states sowie 5 min vor und nach dem Tetanusreiz wurde der H-Reflex kontinuierlich alle 10 s ausgelöst und aufgezeichnet. Die Auswertung des H-Reflexes erfolgte durch die Berechnung der maximalen EMG-Antwort („peak-to-peak“-Amplitude).

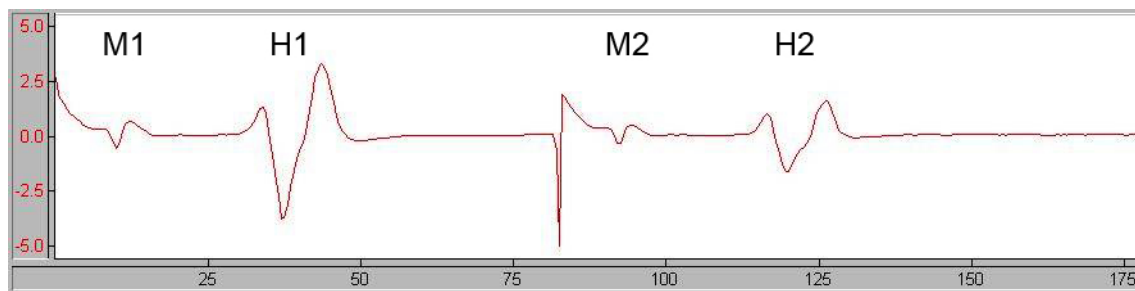


Abbildung 4: Darstellung eines Doppelreizes mit dem Interstimulusintervall von 80 ms. Zunächst werden die M-Welle (M1) und der H-Reflex (H1) auf den 1. Stimulus registriert. Danach folgt computergesteuert der 2. Reiz, dem wiederum eine M-Welle (M2) und ein H-Reflex (H2) folgen.

2.3.2 EEG-Parameter

2.3.2.1 Bispektraler Index und spektrale Eckfrequenz _{95%}

Die Auslösung und Ableitung des Bispektralen Indexes sowie der spektralen Eckfrequenz_{95%} erfolgten mit dem A-1000TM EEG-Monitor der Firma Aspect Medical Systems, Inc. (Framingham MA, USA). Die EEG-Rohdaten wurden mit Hilfe einer direkt in den BIS-Monitor integrierten Software ausgewertet. Über die gesamte Aufzeichnung wurde der BIS (Version B31v02) kontinuierlich auf dem Display angezeigt. Die EEG-Ableitungen erfolgten frontopolar mittels Klebeelektroden auf der Stirn. Um die Impedanz zu verringern, wurde die Stirnhaut der Patienten mit einer Abrasivpaste entfettet und aufgeraut. Als Elektroden dienten Ag/ AgCl-Selbstklebeelektroden („blue sensor“, Medicotest S/A, Istrykke, Denmark). Die Ableitung erfolgte wie von der Herstellerfirma beschrieben über eine Oberflächenelektrode jeweils in der linken und rechten seitlichen Stirnregion (Fpz-A1, Fpz-A2), sowie über eine seitlich neben der Erdungselektrode angebrachten Referenzelektrode in der Medianlinie der Stirn. Mit einem Impedanztest am Aspect-Monitor wurde vor Beginn der Aufzeichnung die korrekte Funktion der Elektroden überprüft.

2.3.2.2 Spektrale Entropie und Entropie des kombinierten EEG/EMG-Signals

Die Entropieparameter spektrale Entropie (SE) und die Entropie des kombinierten EEG/EMG-Signals (RE) wurden mit dem Entropiemodul (M-Entropy plug-in module S/5TM) des Narkosegerätes (Datex Ohmeda, Division Instrumentarium Corporation, Hel-

sinki, Finnland) aufgezeichnet. Unterhalb der Ableitungselektroden für den BIS wurden, wie vom Hersteller beschrieben, zur Ableitung der Entropieparameter ein Entropiesensor („entropy sensor“; Helsinki, Finnland), quer auf das zuvor mit Abrasivpaste entfettete und aufgerauhte Hautareal der Stirn des Patienten, geklebt. Mit der Software S5-Collect 4.0 wurden die Rohdaten direkt ausgewertet und konstant als SE und RE auf dem Monitor angezeigt.

2.3.3 Tetanusreiz

Auf dem zur Venenverweilkanüle kontralateralen distalen Unterarm wurden auf die volare Ulnarseite zwei Oberflächenelektroden (3M, London, Ontario, Kanada) im Abstand von 5 cm geklebt. Die Stimulation erfolgte manuell mit einem Reiz von 60 mA, 50 Hz über 5 s, anlehnend an die Untersuchung von Rehberg *et al.* [Rehberg, 04] mit einem peripherem Nervenstimulator (Innervator, Fisher & Paykel Electronics Ltd., Auckland, Neuseeland).

2.4 Durchführung

2.4.1 Vorbereitung der Patienten

Die Vorbereitung aller Patienten für die Operation erfolgte routinemäßig durch das Stationspersonal. Auf Wunsch konnten die Patienten bis 22:00 Uhr am Vorabend 1 mg Flunitrazepam (Rohypnol®; Hoffman La Roche AG; Grenzach-Whylen, Deutschland) zur Beruhigung einnehmen. Eine präoperative Prämedikation fand nicht statt. Die wachen, orientierten und nüchternen Patienten wurden auf dem Rücken liegend im OP-Vorbereitungsraum der Anästhesie an die operativen Überwachungseinheiten (EKG, Pulsoxymetrie, NIBP, Temperatursonde) angeschlossen. Für die Zufuhr des Narkosemittels Propofol sowie zur Verabreichung einer kristalloiden Lösung wurde am rechten oder linken Unterarm eine Venenverweilkanüle gelegt. Die Messelektroden für den H-Reflex und die EEG-Parameter wurden angebracht und überprüft.

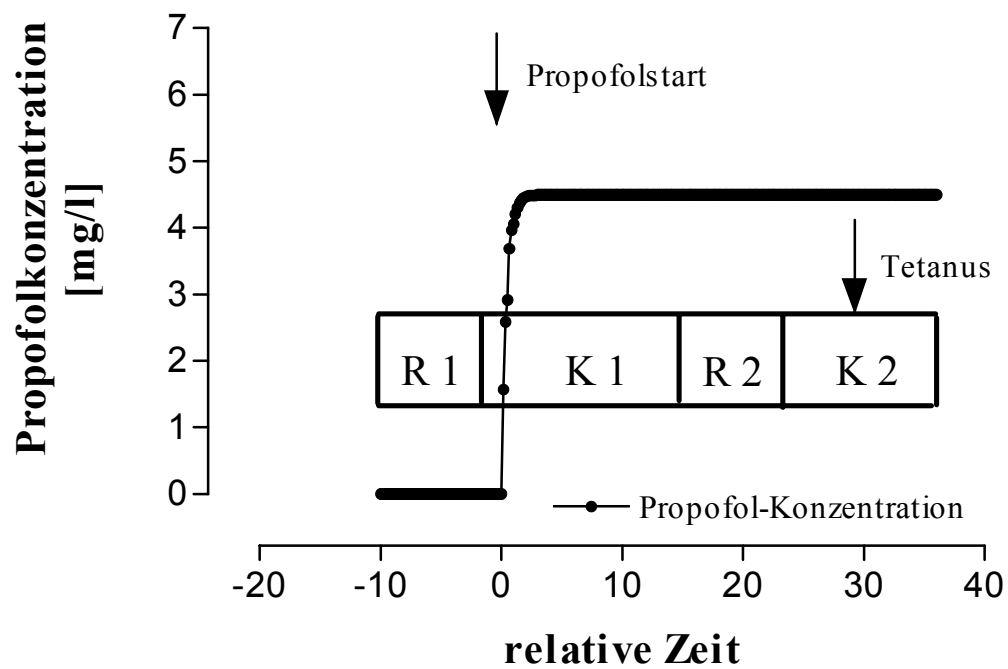
2.4.2 Durchführung der Messungen

Alle Messungen fanden vor Operationsbeginn statt, um die Beeinflussung der neurophysiologischen Parameter durch operative Stimuli oder durch die Gabe verschiedener Medikamente zu vermeiden. Die Messungen erfolgten nach einem festen Protokoll. Ein exemplarischer Messverlauf ist in Abbildung 5 dargestellt. Nach Anschluss aller Geräte

und vor Beginn der Narkoseeinleitung wurde unter Kontrollbedingungen eine Recovery-Messung durchgeführt. Während der Kontrollmessung wurden die Patienten aufgefordert, die Augen zu schließen, sich zu entspannen und nicht mehr zu bewegen. Anschließend stellten wir auf die kontinuierliche Messung des H-Reflexes aller 10 s um. Über mindestens 1 min wurden wiederum Wachwerte aufgezeichnet. Danach wurde die Narkose mit Propofol eingeleitet. Über eine TCI-Pumpe wurde den Patienten Propofol in einer vorher mittels der „up-and-down“-Methode (siehe unten) nach Dixon [Dixon, 80; Dixon, 83] bestimmten Konzentration zugeführt. Um zu gewährleisten, dass sich Propofol in allen Mess-Kompartimenten gleichmäßig anreichern kann und sich somit im „steady state“ befindet, wurde eine Anflutungsphase von 15 min eingehalten. Die Vitalparameter einschließlich der Körpertemperatur wurden während der Messung in engen Grenzen konstant gehalten. Eine Normokapnie ($p_{ET}CO_2$ 35-40 mmHg) wurde mittels manueller Unterstützung der Beatmung sichergestellt. Eine zweite Recovery-Messung fand nach der Äquilibrationszeit statt. Im Anschluß an diese Recovery-Messung wurde der H-Reflex wieder kontinuierlich aufgezeichnet. Nach einer Aufzeichnungszeit von 3-5 min sind alle Patienten einem Schmerzreiz ausgesetzt worden, der durch einen elektrisch ausgelösten Tetanusreiz imitiert wurde. Die Auslösung des Tetanus-Reizes erfolgte durch die manuelle Bedienung eines peripheren Nervenstimulators (Innervator, Fisher&Paykel Electronics Ltd., Auckland, Neuseeland). Dazu wurden auf die volare Ulnarseite des distalen Unterarms zwei Oberflächenelektroden im Abstand von 5 cm aufgeklebt. Die Stimulation erfolgte mit einem Reiz von 60 mA, 50 Hz über maximal 5 s, anlehnend an die Untersuchung von Rehberg *et al.* [Rehberg, 04]. Nach dem „Alles-oder-Nichts“-Prinzip wurde die Reaktion auf den Reiz beurteilt. Als „positive Reaktion“ wurden grobe gezielte Muskelbewegungen (gross purposeful muscular movements) gewertet wie zum Beispiel Bewegungen der Extremitäten, mit Ausnahme der stimulationsbedingten Kontraktion am ipsilateralen Arm sowie Zucken und Drehen im Kopfbereich gezählt. Keine Bewegung sowie Husten, Schlucken oder Kaubewegungen wurden als „negative Reaktion“ gewertet.

Die von Dixon beschriebene „up-and-down“-Methode [Dixon, 80; Dixon, 83] dient der Anhäufung von Messkonzentrationen in einem Bereich, in dem sich die Hälfte der Patienten nicht mehr bewegen, also im $C_{50-Tetanus}$ -Bereich. Erfolgt bei einer eingestellten „steady-state“-Narkosemittelkonzentration eine Bewegung auf den Schmerzreiz, also

eine „positive Reaktion“, so muss die Narkose vertieft werden. Dementsprechend wurde beim nächsten Patienten die Zielkonzentration von Propofol um 0,5 mg/l erhöht. Wird die Reaktion hingegen als „negative Reaktion“ eingestuft, so ist die Narkose abzuflachen und infolgedessen die nächste „steady-state“-Propofol-konzentration um das Intervall 0,5 mg/l zu vermindern. Die Gruppen der positiven und. negativen Reaktionen sind dadurch annähernd gleich groß, weil immer um den Bereich der Konzentration, in dem der sich 50 Prozent der Patienten bewegen, gependelt wird. Im Anschluss an den Reiz wurde die „steady-state“-Konzentration zur weiteren Beurteilung noch 5 min konstant gehalten. Nach der Erfassung der Messwerte ist die Narkose vertieft worden. Die Patienten erhielten 0,1 mg Fentanyl (Janssen, Neuss, Deutschland) und 0,1 mg/kg KG Cis-Atracurium (Nimbex®, Glaxo Wellcome, Bad Oldesloe, Deutschland) und wurden intubiert. Danach erfolgte die Übergabe der intubierten und beatmeten Patienten an das OP-Team. Nach der Messung wurden die aufgezeichneten Werte „offline“ ausgewertet.



R 1 = Recovery Kontrolle

K 1 = 1. Kontinuierliche Messung

R 2 = Recovery unter Propofol

K 2 = 2. Kontinuierliche Messung

Abbildung 5: Exemplarischer Verlauf einer Messung. Die durch eine Linie verbundenen Punkte entsprechen der berechneten Propofolplasmakonzentration (Zielkonzentration hier 4,5 mg/l).

2.5 Statistische Auswertung der Daten

2.5.1 Berechnung des $C_{50\text{-Tetanus}}$ -Wertes

Der $C_{50\text{-Tetanus}}$ -Wert kann anhand der von Dixon beschriebenen „up-and-down“-Methode (Beschreibung siehe Kapitel 2.4.2.) berechnet werden [Dixon, 80; Dixon, 83]. Die Methode von Dixon hat den Vorteil, dass sich die Messpunkte um den Median der zu untersuchenden Größe sammeln und dadurch mit relativ geringen Fallzahlen die Konzentration des halbmaximalen Effekts (C_{50}) bestimmt werden kann. Dadurch ist bei kleineren Populationen die statistische Aussagekraft in diesem Bereich um 30 bis 40 Prozent höher als bei einer Standardmethode vergleichbarer Population [Dixon, 80; Dixon, 83]. Aussagen über Werte kleinerer oder größerer Perzentilen sind allerdings mittels dieser Methode ungenau. Neben der Berechnung des $C_{50\text{-Tetanus}}$ -Wertes ist es ebenfalls möglich, die dazugehörige Standardabweichung zu berechnen.

$$C_{50} = \frac{\sum x_o}{n} + (-) \frac{d}{2} \quad (3)$$

$$SD = 1,620d \left(\frac{s_y^2}{d^2} + 0,029 \right) \quad (4)$$

Die Formel (3) nach Dixon wurde für die Berechnung des $C_{50\text{-Tetanus}}$ -Wertes angewandt. In die Berechnung gehen jeweils nur die positiven oder negativen Reaktionen ein, je nachdem welche Reaktion weniger oft stattfand. X_o entspricht der jeweiligen getesteten intravenösen Propofolkonzentration; n steht für die Anzahl der Stimuli; d ist das Intervall der Konzentrationsschritte. Je nachdem welche der Reaktionsqualitäten weniger oft eintritt, wird der Wert $d/2$ addiert (positive Reaktion) oder subtrahiert (negative Reaktion). Anhand der Formel (4) wird mit Hilfe der Varianz (s_y^2) die Standardabweichung berechnet.

2.5.2 Bestimmung der „Prediction Probability“ (P_K -Wert)

Zur Bestimmung der Effizienz der einzelnen Parameter für die Möglichkeit der Vorhersage motorischer Reaktionen auf einen Schmerzreiz, wurden P_K -Werte gebildet. Die „Prediction Probability“ (P_K -Wert) wurde von Smith *et al.* [Smith, 96] entwickelt und ist

ein Maß für die Assoziation einer stetigen und einer ordinalen Variablen. Der P_K -Wert liegt immer zwischen 1 und 0. Ein P_K -Wert von 1 bedeutet, dass der gemessene Parameter zu 100 % die Narkosetiefe richtig darstellt und damit vorausgesagt werden kann, ob ein Patient auf einen Reiz reagieren wird oder nicht. Liegt der P_K -Wert bei 0,5 so ist die Voraussagekraft des Narkosetiefeindikators rein zufällig. Für folgende mögliche Narkosetiefeindikatoren wurden P_K -Werte berechnet: H-Reflex-Amplitude, angesteuerte Propofolzielkonzentration, Bispektraler Index, spektrale Eckfrequenz_{95%}, spektrale Entropie, Entropie des kombinierten EEG/ EMG-Signals und Herzfrequenz. Neben der Berechnung des P_K -Wertes ist mittels Jackknife-Methode auch die Berechnung des Standardfehlers möglich. Die Berechnung des P_K -Wertes und des Standardfehlers erfolgte automatisiert mit Hilfe des von Smith et al. [Smith, 96] entwickelten Macro (PKMACRO) für Microsoft Excel 4.0 (Microsoft, Redmond, WA, USA).

2.5.3 Vergleich prätetanischer mit posttetanischen Werten

Um die Reaktion der einzelnen Messparameter (H-Reflex-Amplitude, BIS, SEF_{95%}, SE, RE und Herzfrequenz) auf den schmerzhaften Stimulus zu erfassen und miteinander vergleichen zu können, wurde ein Friedman-Test durchgeführt. Dabei wurden die Messparameter zum Zeitpunkt 2 min vor dem Tetanus jeweils mit denen zu den Zeitpunkten 1, 2, 3 und 4 min nach Auslösung des Schmerzreizes getestet. Ein p-Wert von $p < 0,05$ entsprach einem signifikanten Unterschied. Die statistische Analyse erfolgte mit dem Statistik-Programm Prism 3.00 (Graphpad, San Diego, CA, USA). Die Propofolkonzentration wurde während dieser Zeit konstant gehalten.

2.5.4 Untersuchung der Konzentrationsabhängigkeit

Aufgrund der geringen Fallzahl wurde ein nichtparametrischer t-Test (Kruskal-Wallis-Test) durchgeführt, der dazu diente den Einfluss der Propofolkonzentration auf die gemessenen Parameter zu testen. Dabei wurden die verschiedenen Mittelwerte der einzelnen Konzentrationen miteinander verglichen. Bei signifikanten Ergebnissen ($p < 0,05$) im Kruskal-Wallis-Test wurde anschließend der Dunn's Post-Test durchgeführt.

2.5.5 Einfluss der Doppelreizstimulation

Der Effekt von Doppelreizen auf die H-Reflexamplitude in Abhängigkeit des Interstimulusabstandes wurde mit einer doppelten Varianzanalyse untersucht. Bei signifikanten

Werten ($p < 0,05$) in der doppelten Varianzanalyse ist weiterhin ein Bonferroni-Post-Test durchgeführt worden. Die Analyse der Patienten mit positiver und negativer Reaktion erfolgte sowohl zusammen als auch getrennt voneinander.

3 Ergebnisse

3.1 Untersuchte Patienten

Im Rahmen dieser prospektiven klinisch-experimentellen Studie wurden 36 Patienten im Alter zwischen 18 und 72 Jahren, darunter 17 Frauen und 19 Männer untersucht. Vor Beginn der eigentlichen Messphase wurden 14 Patienten untersucht, um ein geeignetes Messprotokoll zu etablieren. Zunächst wurde der H-Reflex bei etwa 25 Prozent der maximalen M-Antwort ausgelöst, da die Empfindlichkeit des Reflexes für inhibitorische Einflüsse an diesem Messpunkt am größten ist [Crone, 90]. Unter den 14 Patienten konnte bei einem Patienten die Studie nicht durchgeführt werden, da der H-Reflex nicht auffindbar war. Ein weiterer Patient wurde wegen zu großer Spontanbewegungen während der Äquilibrationszeit und dem Verrutschen der Stimulationselektroden ausgeschlossen. Die Auswertung der Daten für die verbleibenden 12 Patienten zeigte, dass der H-Reflex unter Propofol aufgrund der Unterdrückung bei vielen von ihnen nicht mehr ableitbar war. Um jedoch den Einfluss von Propofol auf den H-Reflex untersuchen zu können, ist es notwendig, die H-Reflexamplituden unter Kontrollbedingungen mit denen unter Propofol vergleichen zu können. Dies ist nur möglich, wenn unter Propofol messbare Amplituden ableitbar sind. Deshalb lösten wir den H-Reflex in der Messphase an seinem Maximum aus. In der vorliegenden Studie lag die maximale H-Reflexamplitude bei 21 Prozent der maximalen M-Antwort. Die Untersuchung mit dem endgültigen Messprotokoll fand an 22 Patienten statt. Dabei konnten wiederum drei dieser Patienten nicht in die Studie eingeschlossen werden, weil der H-Reflex nicht auffindbar war. Bei einem Patient erfolgte der Ausschluss aus der Studie, da die Stimulation aufgrund technischer Probleme nicht möglich war. Ein weiterer Patient wurde ausgeschlossen, da unter Propofol extrem starke Spontanbewegungen aufgetreten sind und die H-Reflexmessung stark von Artefakten überlagert war, so dass eine Auswertung nicht möglich war. Die demographischen Daten der 17 Patienten, die in die Messphase und Auswertung eingeschlossen wurden, sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte (\pm SD) für Alter, Größe und Gewicht sowie die Anzahl der Frauen und Männer der 17 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten.

	Mittelwert (\pm SD)
Alter [Jahre]	47,1 (\pm 14.1)
Größe [cm]	170.5 (\pm 9.2)
Gewicht [kg]	67.9 (\pm 11.3)
Geschlecht	8 Frauen 9 Männer

3.2 Wachwerte

Die Patienten kamen wach und orientiert in den Vorbereitungsraum der Anästhesie. Vor Beginn der Narkose wurden Wachwerte bestimmt. Die Werte gemittelt über 1,5 min vor dem Start der Propofolinfusion betrugen im Durchschnitt (\pm SD) $5,9 \pm 3,8$ mV für die H-Reflexamplituden bei einer mittleren Stimulationsstärke von $11,6 \pm 3,8$ mA. Die Wachwerte für die kortikal abgeleiteten Parameter betrugen 95 ± 4 für den BIS und 19 ± 6 Hz für die SEF_{95%}. Die mittlere SE im Wachzustand betrug 87 ± 2 und die RE 97 ± 2 .

3.3 Ermittlung des $C_{50\text{-Tetanus}}$ – Wertes

Pro Patient wurde jeweils ein Tetanusreiz ausgelöst. Insgesamt reagierten 9 Patienten mit einer gezielten Reaktion, das heißt positiven Reaktion auf den Schmerzreiz. Eine negative Reaktion, das heißt keine oder nur eine ungezielte motorische Reaktion, zeigte sich bei 8 von 17 Patienten. Der $C_{50\text{-Tetanus}}$ -Wert errechnete sich nach der „up-and-down“-Methode und beträgt $4,5 \pm 0,5$ (\pm SD) mg/l Propofol.

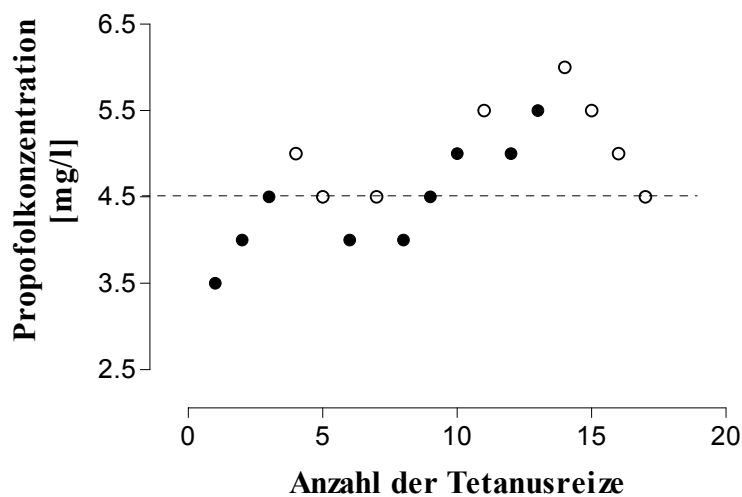


Abbildung 6: „up-and-down“-Methode. Die Abbildung zeigt die Reaktion auf die Tetanus-Reize der einzelnen Patienten, jeweils der Propofolkonzentration zugeordnet. Ein ausgefüllter Kreis bedeutet eine positive Reaktion, ein leerer Kreis eine negative Reaktion auf den Tetanus-Reiz. Die gestrichelte Linie beschreibt den $C_{50\text{-Tetanus}}$ -Wert.

3.4 Vorhersagefähigkeit einer Bewegung auf einen Schmerzreiz; „Prediction Probability“

Der P_K -Wert drückt in diesem Fall aus, wie gut sich der Endpunkt „Bewegung auf einen Schmerzreiz“ durch einen Parameter vorhersagen lässt. Die Abbildungen 7 bis 10 zeigen die jeweiligen Messparameter eine Minute vor dem Tetanus.

Vor der P_K -Berechnung wurden die Messparameter eine Minute vor dem Tetanus der Patienten mit bzw. ohne positive Reaktion auf den Schmerzreiz mittels eines nichtparametrischen Mann-Whitney-Test verglichen. Dabei zeigte der Bispektrale Index einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. Die anderen Parameter (H-Reflexamplitude, Propofolzielkonzentration, $SEF_{95\%}$, SE, RE und die Herzfrequenz) zeigten keinen signifikanten Unterschied.

Anhand der Messwerte jeweils eine Minute vor dem Tetanus-Stimulus sind die P_K -Werte mittels der PKMACRO-Software von Smith *et al.* [Smith, 96] ermittelt worden. Für folgende Messwerte wurde eine P_K -Wert-Berechnung durchgeführt: Propofolzielkonzentration i.v., H-Reflex-Amplitude, Bispektraler Index, spektrale Eckfrequenz $_{95\%}$, spektrale Entropie, Entropie des kombinierten EEG/EMG-Signals und Herzfrequenz. Der P_K -Wert für die H-Reflexamplitude beträgt 0,47. Das bedeutet, dass die Voraussage motorischer Reaktionen nur rein zufällig ist (P_K -Wert von 0,5 entspricht einer rein zufälligen Voraussage des möglichen Narkosetiefeparameters). Für den Bispektralen Index ergab sich ein P_K -Wert von 0,74. Ähnliche Werte zeigten die spektrale Entropie mit einem P_K -Wert von 0,73 und 0,71 für die Entropie des kombinierten EEG/EMG-Signals. Damit eignen sich die EEG-Parameter besser zur Vorhersage motorischer Reaktionen. Mit einem P_K -Wert von 0,76 hat die berechnete Propofolplasmakonzentration die beste Vorhersagekraft für motorische Reaktionen. Die ermittelten P_K -Werte sind in Tabelle 2 aufgeführt.

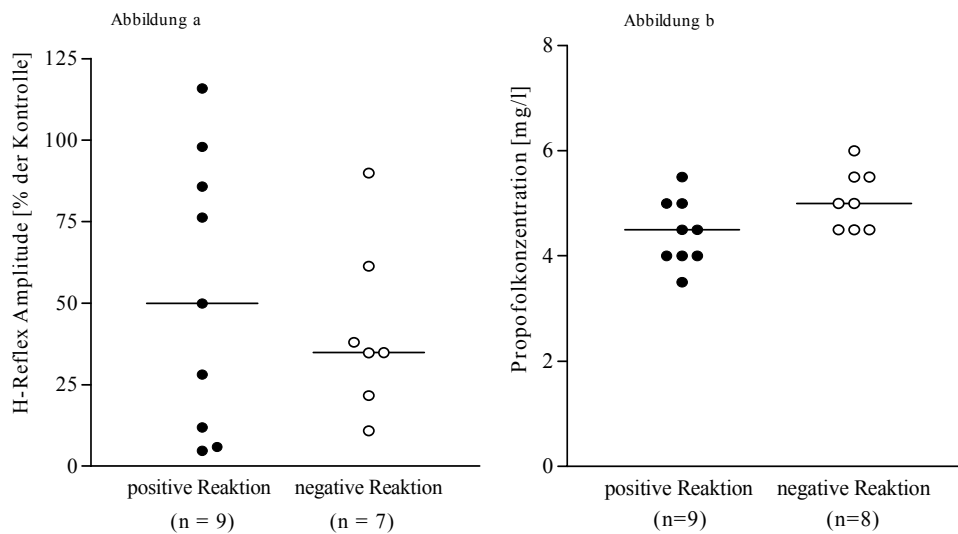


Abbildung 7: Darstellung der Messwerte für die H-Reflex Amplitude (a) und berechnete Propofolkonzentration (b) jeweils 1 Minute vor der Tetanus-Stimulation getrennt nach positiver und negativer Reaktion auf den Reiz. Der Querbalken gibt den Median an.

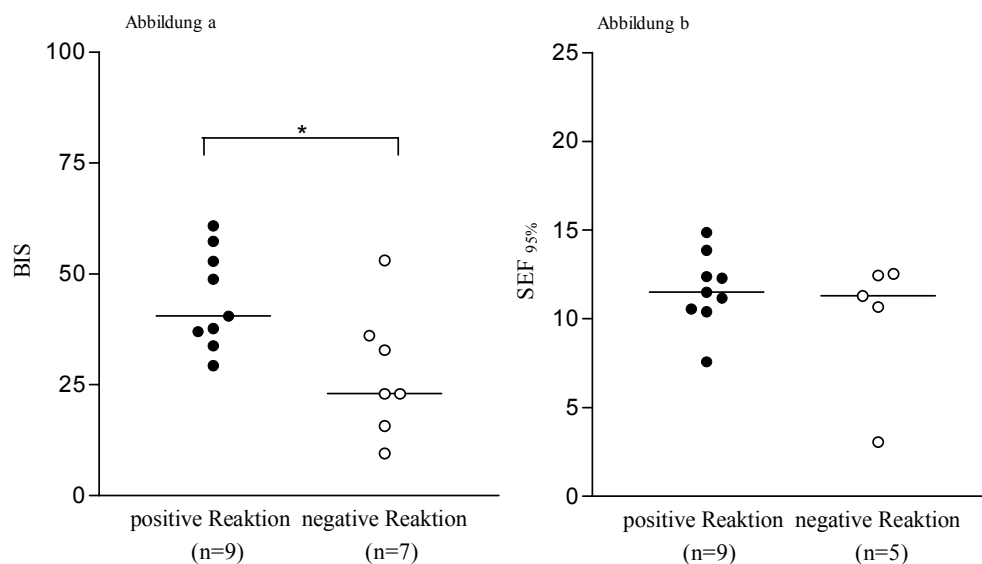


Abbildung 8: Darstellung der Messwerte für den Bispektralen Index (a) und die spektrale Eckfrequenz_{95%} (b) jeweils 1 Minute vor der Tetanus-Stimulation getrennt nach positiver und negativer Reaktion auf den Reiz. Der Querbalken gibt den Median an.

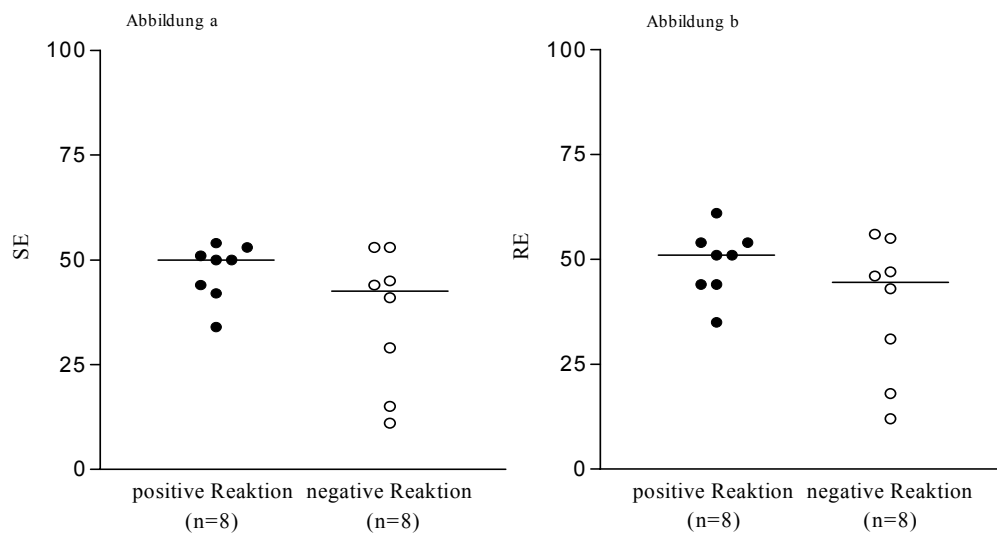


Abbildung 9: Darstellung der Messwerte für die spektrale Entropie (a) und die Entropie des kombinierten EEG/ EMG-Signals (b) jeweils 1 Minute vor der Tetanus-Stimulation getrennt nach positiver und negativer Reaktion auf den Reiz. Der Querbalken gibt den Median an.

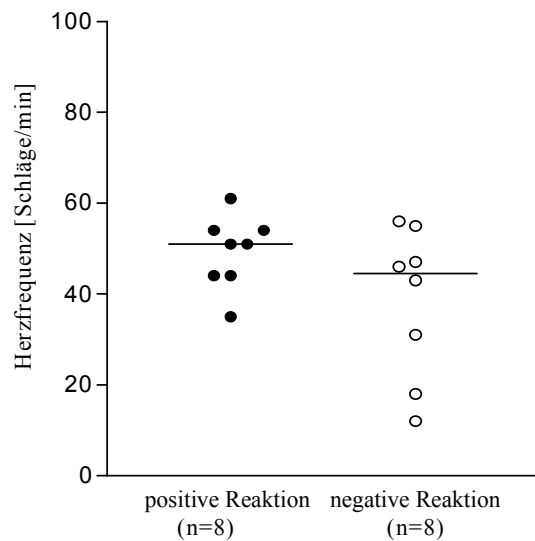


Abbildung 10: Darstellung der Messwerte für die Herzfrequenz jeweils 1 Minute vor der Tetanus-Stimulation getrennt nach positiver und negativer Reaktion auf den Reiz. Der Querbalken gibt den Median an.

Tabelle 2: P_K-Werte (± SEM), ermittelt anhand der prätetanischen Werte 1 min vor Stimulus

	P_K-Wert (± SEM)
H-Reflex-Amplitude [% der Kontrolle]	0,47 ± 0,14
Propofolkonzentration [mg/l]	0,76 ± 0,11
Bispektraler Index	0,74 ± 0,14
Spektrale Eckfrequenz 95% [Hz]	0,33 ± 0,14
Spektrale Entropie	0,73 ± 0,12
Entropie des kombinierten EEG/EMG-Signals	0,71 ± 0,13
Herzfrequenz [Schläge/min]	0,45 ± 0,14

3.5 Vergleich der prätetanischen mit den posttetanischen Werten

Der Einfluss des Tetanus-Reizes auf die zu untersuchenden Parameter H-Reflex-Amplitude, BIS, SEF_{95%}, SE, RE und den vegetativen Parameter Herzfrequenz ist durch den Friedman-Test ermittelt worden. Dabei wurden die Werte 2 min vor Tetanusreiz mit den Werten nach dem Reiz verglichen. Keiner der möglichen Narkosetiefeindikatoren zeigte nach dem Tetanus-Reiz eine signifikante Veränderung. Die Abbildungen 11 bis 16 stellen den Verlauf der einzelnen Parameter vor und nach dem Tetanusreiz, getrennt nach der jeweiligen Reaktion auf den Schmerzreiz dar.

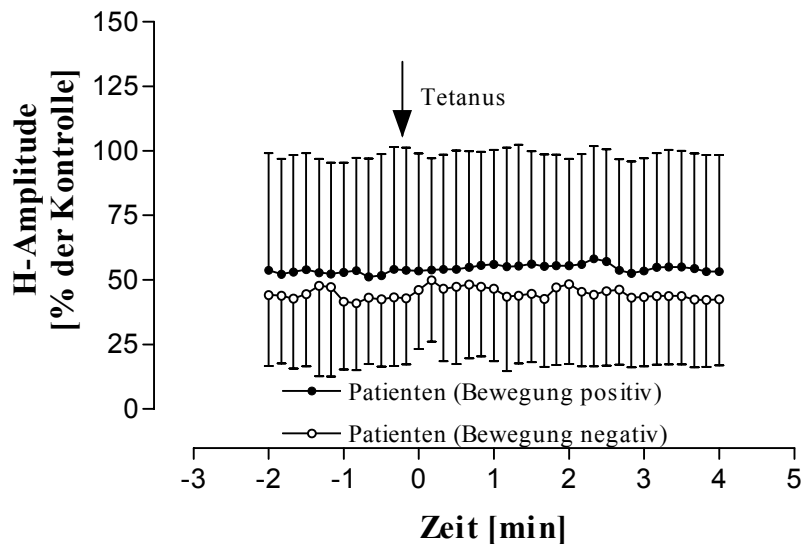


Abbildung 11: Verlauf der H-Reflex Amplitude [% der Kontrolle] 2 min vor und 4 min nach Tetanus-Stimulation. Punkte entsprechen Mittelwerten, Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung.

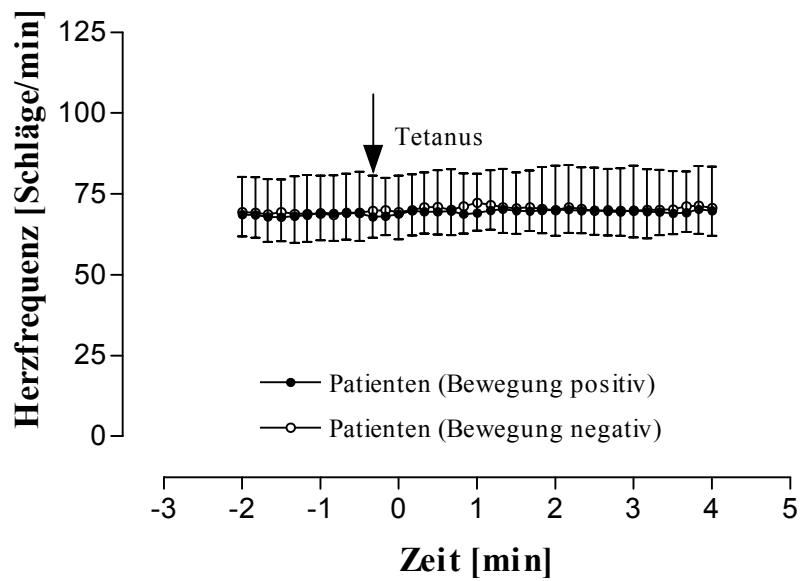


Abbildung 12: Verlauf der Herzfrequenz [Schläge/min] 2 min vor und 4 min nach Tetanus-Stimulation. Punkte entsprechen Mittelwerten, Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung.

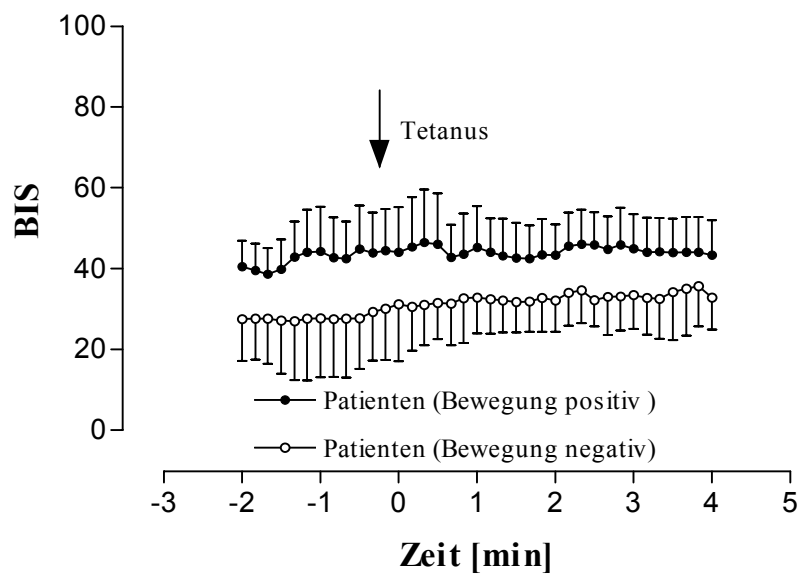


Abbildung 13: Verlauf des Bispektralen Indexes 2 min vor und 4 min nach Tetanus-Stimulation. Punkte entsprechen Mittelwerten, Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung.

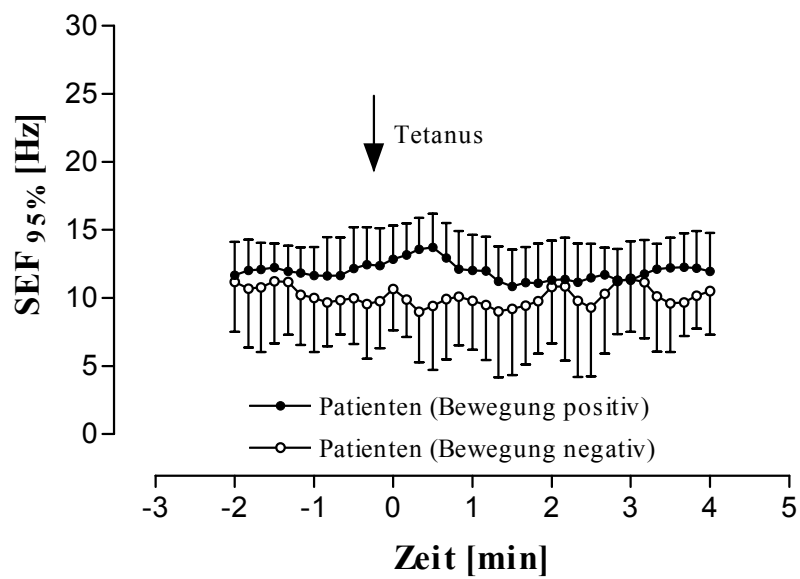


Abbildung 14: Verlauf der spektralen Eckfrequenz_{95%} [Hz] 2 min vor und 4 min nach Tetanus-Stimulation. Punkte entsprechen Mittelwerten, Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung

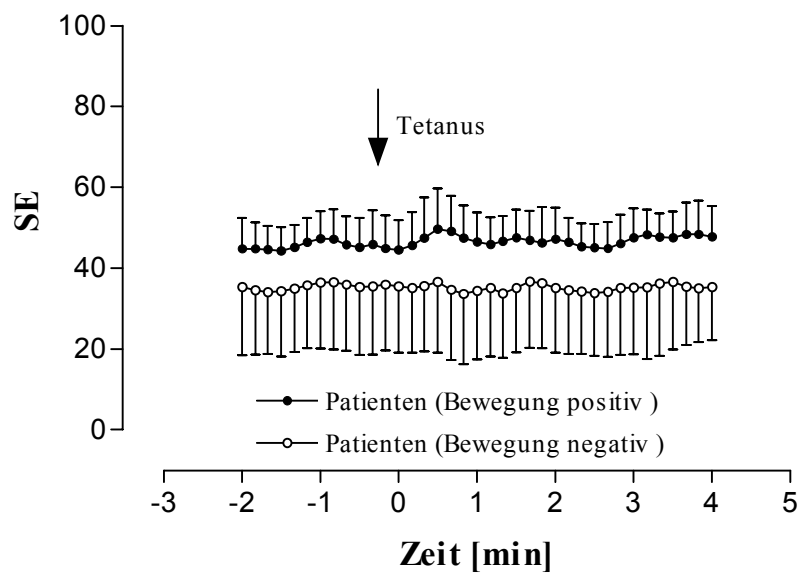


Abbildung 15: Verlauf der spektralen Entropie 2 min vor und 4 min nach Tetanus-Stimulation. Punkte entsprechen Mittelwerten, Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung.

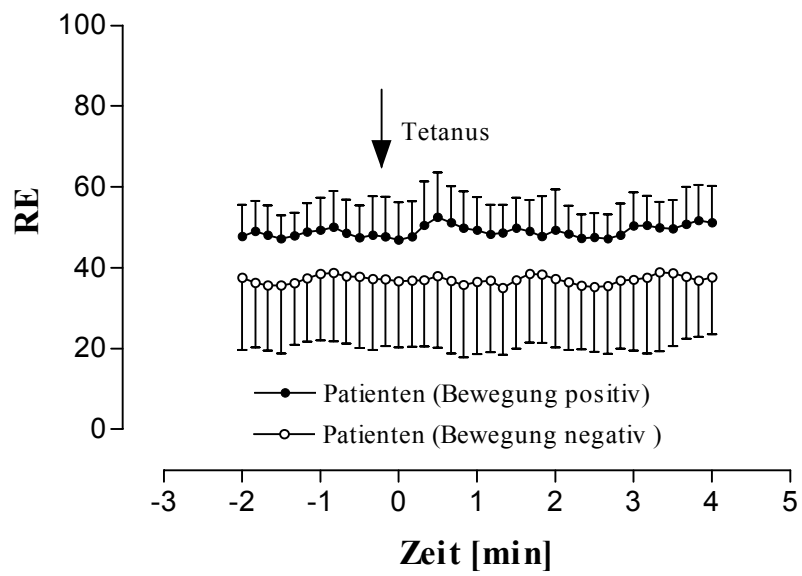


Abbildung 16: Verlauf der Entropie des kombinierten EEG/EMG-Signals 2 min vor und 4 min nach Tetanus-Stimulation. Punkte entsprechen Mittelwerten, Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung.

3.6 Zeitabhängigkeit der Unterdrückung von H-Reflex und EEG-Parametern unter Propofol

Die H-Reflexamplitude zeigte während der Äquilibrationsphase eine zeitabhängige Abnahme, während die Amplitude der M-Welle dagegen annähernd konstant blieb. Eine ebenfalls zeitabhängige Abnahme wiesen alle gemessenen EEG-Parameter auf. Die endtidale CO₂-Konzentration sowie der Blutdruck blieben während der gesamten Messzeit konstant. Alle Parameter erreichten eine steady-state-Phase. In den Abbildungen 17 bis 19 sind die H-Reflexamplitude mit der M-Welle sowie die EEG-Parameter in Abhängigkeit der Zeit dargestellt.

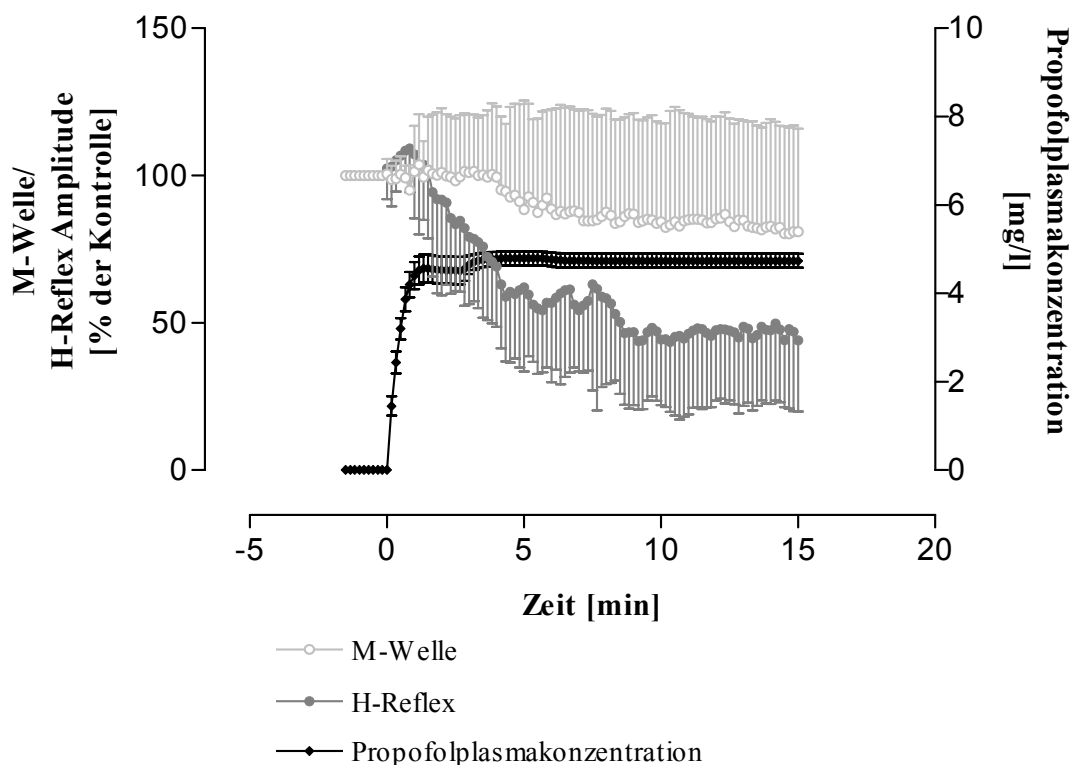


Abbildung 17: Darstellung der H-Reflexamplitude (ausgefüllte, dunkelgraue Kreise), M-Welle (unausgefüllte, hellgraue Kreise) sowie der berechneten Propofolplasmakonzentration (schwarze, ausgefüllte Rauten) zeitabhängig bis zum Erreichen eines steady-state. Punkte entsprechen Mittelwerten. Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung.

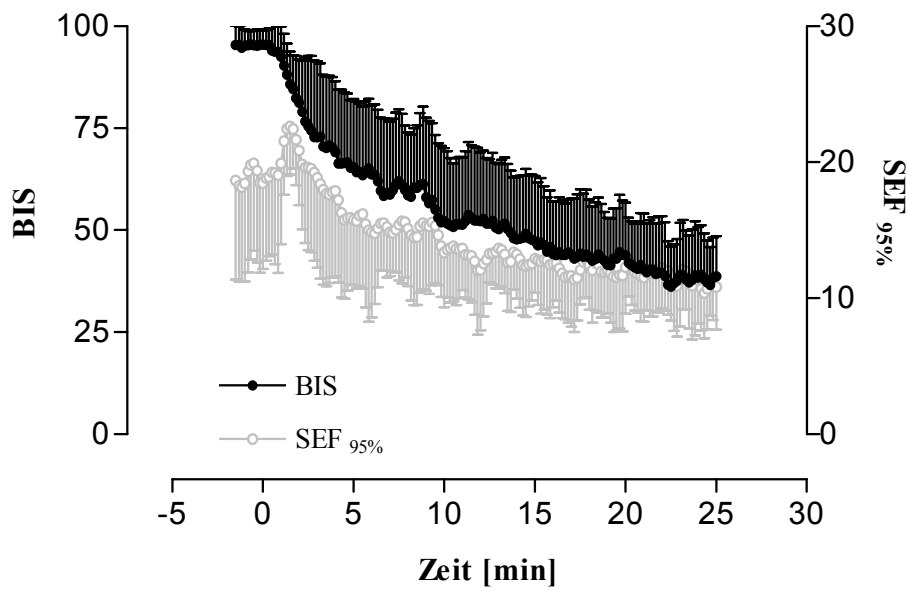


Abbildung 18: Darstellung des Bispektralen Indexes (BIS) und der spektralen Eckfrequenz_{95%} (SEF_{95%}). Punkte entsprechen Mittelwerten. Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung.

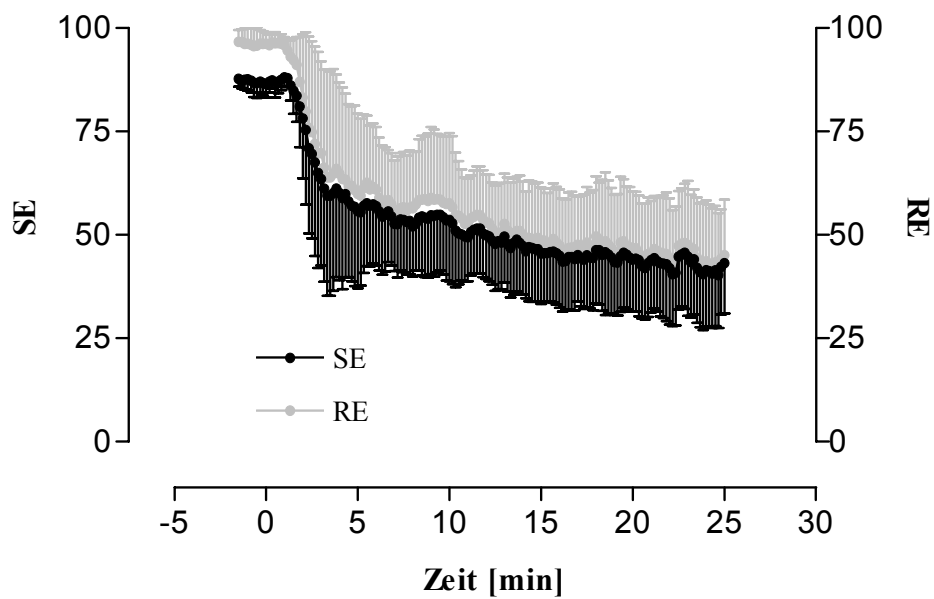


Abbildung 19: Darstellung der spektralen Entropie (SE) und der Entropie des kombinierten EEG/EMG-Signals (RE). Punkte entsprechen Mittelwerten. Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung.

3.7 H-Reflex und EEG-Parameter unter Propofol in Abhängigkeit der Konzentration

Der Einfluss der Konzentration von Propofol auf den H-Reflex und die EEG-Parameter ist im untersuchten Konzentrationsbereich im Verhältnis zur interindividuellen Variabilität gering. Der durchgeführte Kruskal-Wallis-Test zeigte einen signifikanten Unterschied für alle Parameter zwischen den Kontrollwerten und den Mittelwerten unter Propofol. Die H-Reflexamplitude zeigte im anschließenden Dunn's Test bei den Konzentrationen von 5,0 und 5,5 mg/l einen signifikanten Unterschied zur Kontrollamplitude. Eine konzentrationsabhängige Unterdrückung des H-Reflexes im Vergleich aller Konzentrationen miteinander konnte nicht nachgewiesen werden. BIS und SE waren unter Propofol bei den Konzentrationen 4,5 und 5,5 mg/l im Dunn's Post-Test signifikant verschieden zu den Wachwerten. Die RE zeigte bei 5,5 mg/l einen signifikanten Unterschied zu den Kontrollwerten. SEF_{95%}, SE und RE ergaben sich keine signifikanten Veränderungen in Abhängigkeit der Konzentration. In den Abbildungen 20 bis 24 sind H-Reflexamplitude, Bispektraler Index, spektrale Eckfrequenz_{95%}, spektrale Entropie und die Entropie des kombinierten EEG/EMG-Signals in Abhängigkeit der Propofolkonzentration dargestellt.

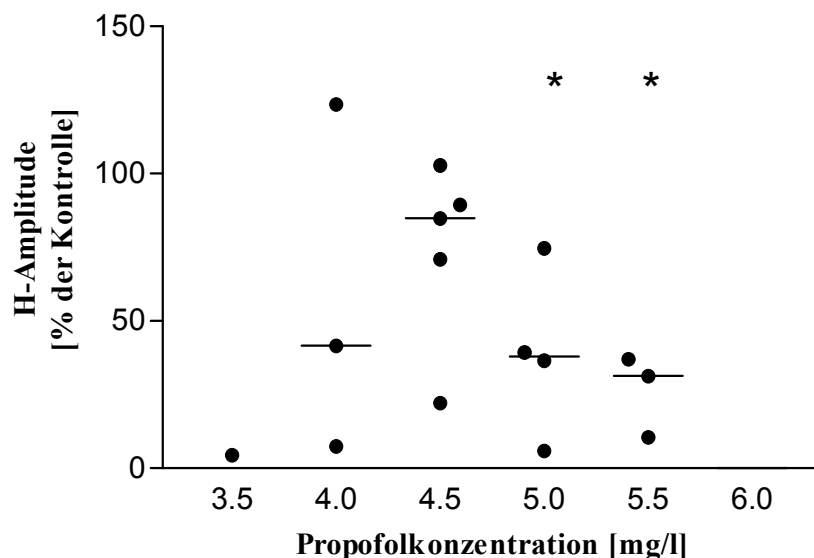


Abbildung 20: Darstellung der H-Reflexamplitude in Abhängigkeit der Propofolkonzentration. Der Querbalken gibt den Median an. * entspricht einem signifikanten Unterschied zur Kontrollamplitude im Dunn's Test.

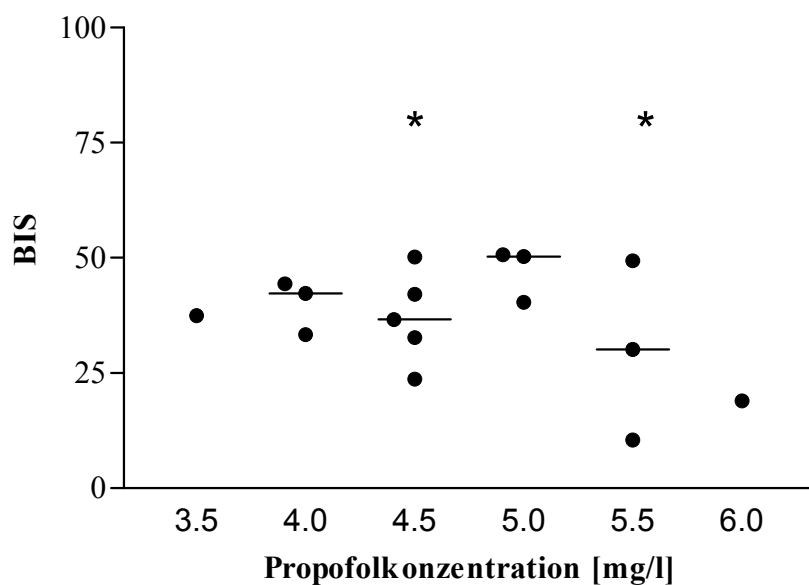


Abbildung 21: Darstellung des Bispektralen Indexes in Abhängigkeit der Propofolkonzentration. Der Querbalken gibt den Median an. * signifikanter Unterschied zu Kontrollwert im Dunn's Test.

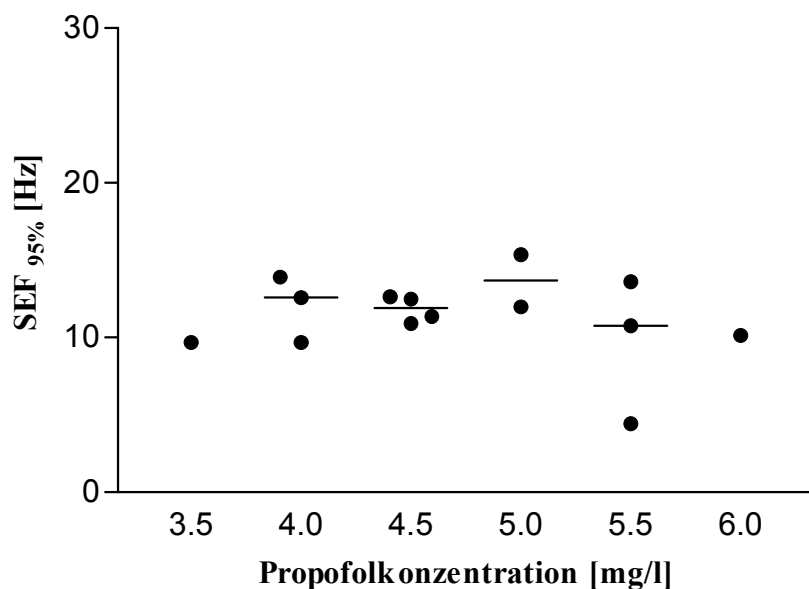


Abbildung 22: Darstellung der spektralen Eckfrequenz_{95%} in Abhängigkeit der Propofolkonzentration. Der Querbalken gibt den Median an.

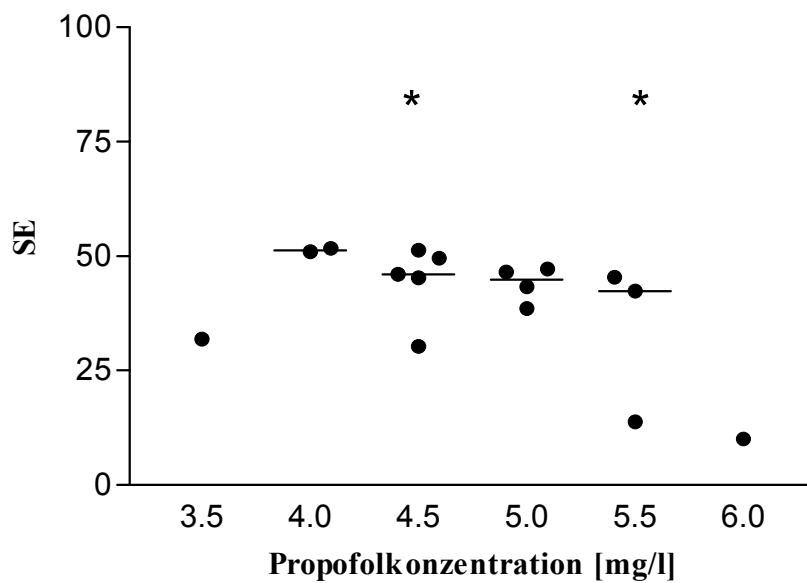


Abbildung 23: Darstellung der spektralen Entropie in Abhängigkeit der Propofolkonzentration. Der Querbalken gibt den Median an. * signifikanter Unterschied zu Kontrollwert im Dunn's Test.

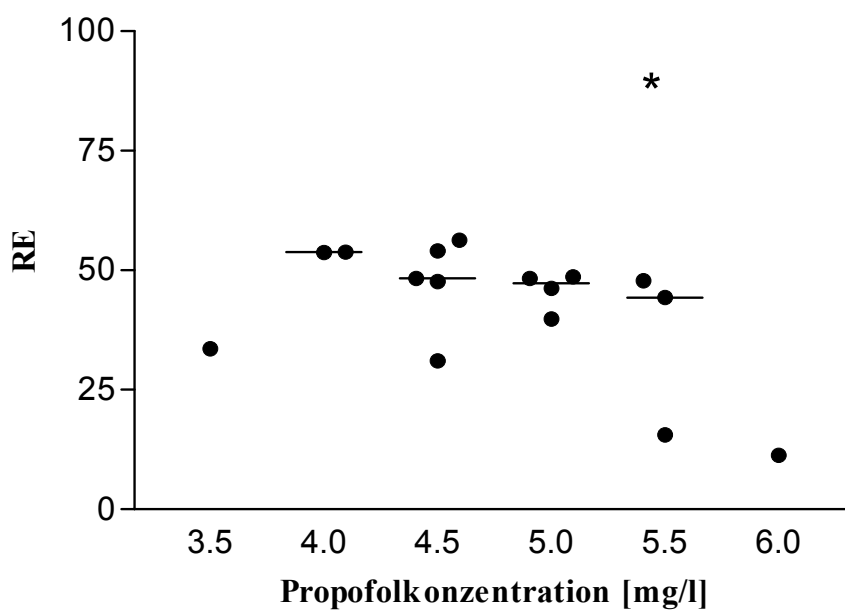


Abbildung 24: Darstellung der Entropie des kombinierten EEG/EMG-Signals in Abhängigkeit der Propofolkonzentration. Der Querbalken gibt den Median an. * signifikanter Unterschied zu Kontrollwert im Dunn's Test.

3.8 Unterdrückung des H-Reflexes bei Doppelreizstimulation

Der Einfluss von Propofol auf die Unterdrückung des H-Reflexes bei Doppelstimulation mit zunehmenden Reizabständen ist mittels doppelter Varianzanalyse untersucht worden. Ausgewertet wurde dabei die Amplitude der H-Antwort auf den zweiten Stimulus (H2) im Verhältnis zur Antwort auf den ersten Stimulus (H1). Da die H-Reflexamplitude keine konzentrationsabhängige Veränderung zeigte, wurde die doppelte Varianzanalyse zusammengefasst für alle Patienten (d.h. bei allen Propofolkonzentrationen) durchgeführt. Dabei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Kontrollmessungen und denen unter Propofol. Der Interstimulusabstand hatte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die H-Reflexamplitude. Anschließend wurde der Bonferroni-Post-Test durchgeführt. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied für die Interstimulusabstände 150 und 200 ms. Die Ergebnisse des Bonferroni-Post-Testes sind im Überblick in den Tabelle 3 dargestellt. In der Abbildung 25 ist das Verhältnis der zweiten H-Reflexamplitude (H2) zur ersten H-Reflexamplitude (H1) in Abhängigkeit des Interstimulusintervalls für alle Patienten zusammengefasst dargestellt. Die Abbildungen 26 und 27 zeigen die H-Reflexamplitude in Abhängigkeit des Interstimulusintervalls getrennt nach Patienten mit positiver (Abbildung 26) und negativer Reaktion (Abbildung 27) auf den Schmerzreiz.

Tabelle 3: Darstellung der Ergebnisse des Bonferroni-Post-Test der doppelten Varianzanalyse.

* $p > 0,05$; ** $p > 0,01$; *** $p > 0,001$, n.s. nicht signifikant

Bewegung auf Schmerzreiz	Interstimulusintervall (ms)										
	50	80	100	150	200	500	750	1000	2000	4000	8000
alle	n.s.	n.s.	n.s.	**	***	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
positiv	n.s.	n.s.	n.s.	*	**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
negativ	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	***	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

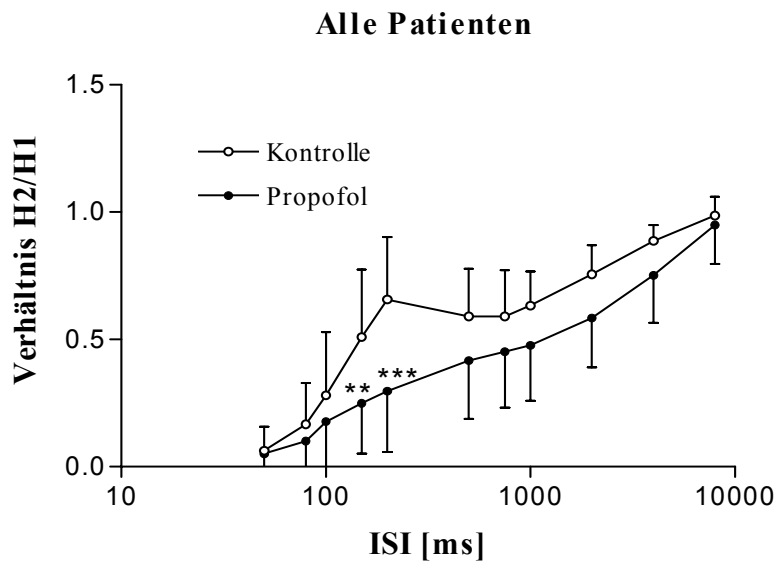


Abbildung 25: Darstellung der H-Reflexamplituden als Verhältnis von H2/H1 in Abhängigkeit des Zeitintervalls der Doppelstimuli. Punkte entsprechen Mittelwerte, Fehlerbalken dem Standardfehler. Die Sterne (** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$) bedeuten einen signifikanten Unterschied im Bonferroni-Post-Test der doppelten Varianzanalyse.

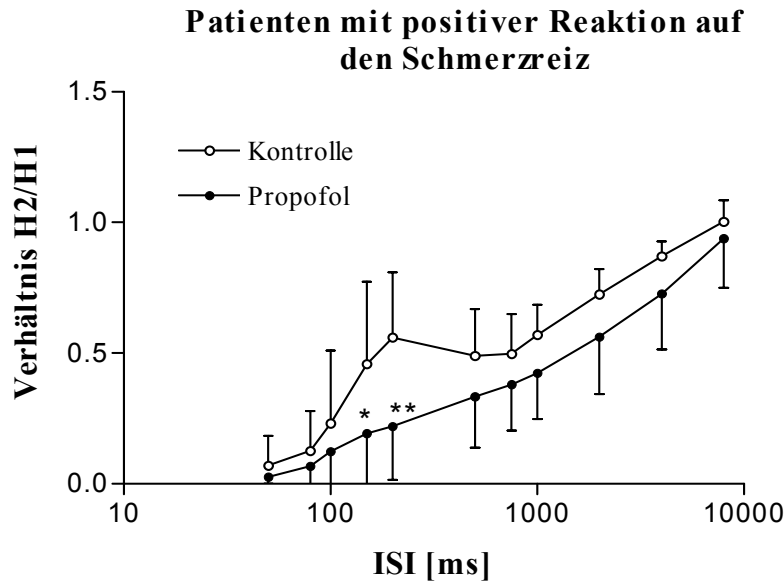


Abbildung 26: Darstellung der H-Reflexamplituden als Verhältnis von H2/H1 in Abhängigkeit des Zeitintervalls der Doppelstimuli aller Patienten mit einer positiven Reaktion auf den Schmerzreiz. Punkte entsprechen Mittelwerte, Fehlerbalken dem Standardfehler. Die Sterne (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$) bedeuten einen signifikanten Unterschied im Bonferroni-Post-Test der doppelten Varianzanalyse.

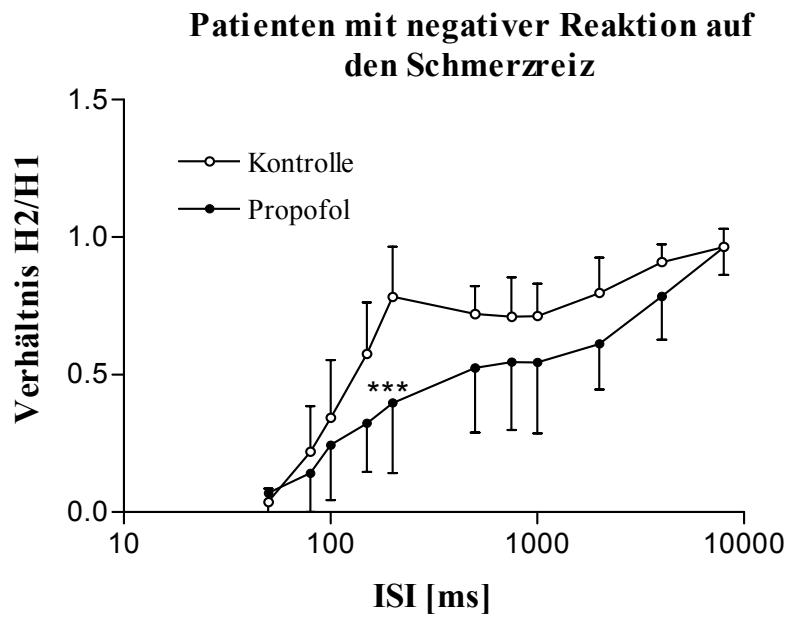


Abbildung 27: Darstellung der H-Reflexamplituden als Verhältnis von H2/H1 in Abhängigkeit des Zeitintervalls der Doppelstimuli aller Patienten mit einer negativen Reaktion auf den Schmerzreiz. Punkte entsprechen Mittelwerte, Fehlerbalken dem Standardfehler. Die Sterne (*) $p < 0.001$ bedeuten einen signifikanten Unterschied im Bonferroni-Post-Test der doppelten Varianzanalyse.**

3.9 Vergleich der Ziel- und Blutkonzentrationen von Propofol

Zur Validierung der TCI-Pumpe sind den Patienten nach Erreichen des steady states Blutproben entnommen worden. Bei dem Vergleich zwischen den mit der TCI-Pumpe berechneten Propofolplasmakonzentrationen und den durch Blutproben bestimmten tatsächlichen Propofolplasmakonzentrationen zeigte sich eine lineare Abhängigkeit bei breiter Streuung. Der Regressionskoeffizient betrug 1,04. Die berechneten und gemessenen Werte sind in Abbildung 28 dargestellt.

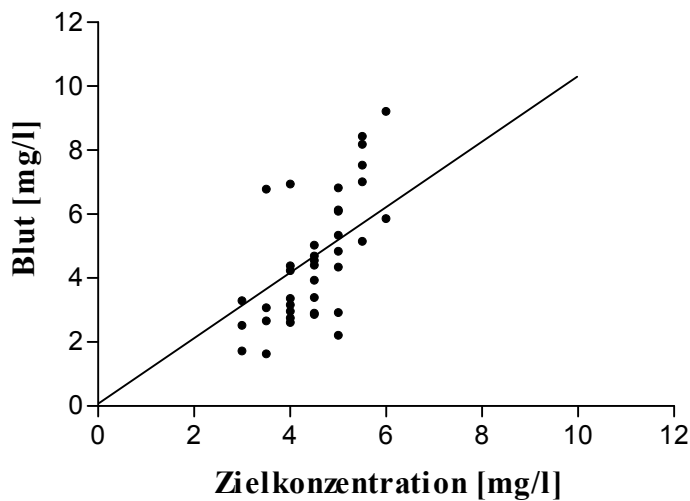


Abbildung 28: Darstellung der angesteuerten Propofolzielkonzentrationen [mg/l] sowie der gemessenen Blutkonzentration von Propofol im Serum [mg/l].

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde an 17 Patienten mit elektiven gynäkologischen und urologischen Eingriffen systematisch der Einfluss von Propofol auf die H-Reflexamplitude und die EEG-Parameter (BIS, SEF_{95%}, SE und RE) untersucht. Dabei stand im ersten Teil der Arbeit die Vorhersagbarkeit gezielter Abwehrreaktionen auf einen Schmerzreiz durch mögliche spinale und kortikale Narkosetiefeparameter im Vordergrund. Außerdem wurde getestet, ob die gemessenen Parameter von einem Schmerzreiz beeinflusst werden. Im zweiten Teil der Arbeit wurde der Einfluss von Propofol auf die Erholungskurve des H-Reflexes (H-Reflex-recovery) unter Doppelreizstimulation („paired-pulse-depression“) untersucht. Diese Studie ist Teil einer systematisch vergleichenden Untersuchung über die Wirkung verschiedener Anästhetika auf spinale und kortikale Parameter.

Der H-Reflex ist in der Literatur bereits von einigen Autoren zum physiologischen Monitoring des Rückenmarks vorgeschlagen worden [De Jong, 67; Freund, 69]. Die Arbeitsgruppe von Kerz *et al.* wies einen dosisabhängigen Effekt von Propofol auf den H-Reflex nach [Kerz, 01]. Auch unter volatilen Anästhetika ist eine Unterdrückung des H-Reflexes beschrieben [Rehberg, 04; Zhou, 97]. Zu einer signifikanten Unterdrückung der H-Reflexamplitude kommt es ebenfalls unter Lachgas [Soriano, 95]. Unter Isofluran konnte die Arbeitsgruppe von Zhou *et al.* zeigen, dass die Immobilität mit der Unterdrückung der H-Reflexes korreliert [Zhou, 98]. Für die Voraussage motorischer Reaktionen auf einen Schmerzreiz ist der H-Reflex unter Sevofluran besser geeignet, als die EEG-Parameter Bispektraler Index und spektrale Eckfrequenz_{95%} [Rehberg, 04]. Daher wurde erwartet, dass auch unter Propofol mit dem H-Reflex motorische Reaktionen besser vorhersagbar sind als mit EEG-Parametern BIS, SEF_{95%} sowie SE und RE.

1996 veröffentlichten Smith *et al.* die Berechnung der „Prediction Probability“ als Maß für die Vorhersagekraft möglicher Narkosetiefeindikatoren unter anderem auf gezielte Abwehrreaktionen nach einem Schmerzreiz [Smith, 96]. Sie gilt als „Goldstandard“ in der Beurteilung und Vergleichbarkeit möglicher Narkosetiefeindikatoren. In der vorliegenden Studie berechneten wir anhand der Meßwerte eine Minute vor der Auslösung des schmerzhaften Stimulus die P_K-Werte für den H-Reflex, die Herzfrequenz, die berechnete Propofolplasmakonzentration, sowie für die EEG-Parameter BIS, SEF_{95%}, SE

und RE. Die Konzentration von Propofol wurde 15 min vor dem Schmerzreiz konstant gehalten, so dass von einem „steady state“ ausgegangen werden konnte. Die Beurteilung der Reaktion auf den Schmerzreiz erfolgte durch das Studienteam und wurde in eine vorhandene oder nicht vorhandene gezielte Abwehrreaktion eingeteilt. Eine Verblindung der Beurteilung war im Rahmen der zur Verfügung stehenden Ressourcen nicht möglich. Um die Beeinflussung unserer Ergebnisse so gering wie möglich zu halten, erfolgte die Einteilung nach klar vordefinierten Kriterien.

Der P_K -Wert der H-Reflexamplitude beträgt 0,47 und ist damit nicht signifikant von 0,5 verschieden. Die Wahrscheinlichkeit einer korrekten Voraussage auf motorische Reaktionen ist somit rein zufällig. In gleicher Weise verhält sich die Herzfrequenz mit einem berechneten P_K -Wert von 0,45. Die P_K -Werte von BIS, SE, RE und Propofolplasmakonzentration liegen zwischen 0,71 und 0,76 und können damit in einer Gruppe zusammengefasst werden. Sie sind signifikant von 0,5 verschieden und lassen somit eine gewisse Voraussage auf motorische Reaktionen zu. Unter den EEG-Parametern stellt die spektrale Eckfrequenz_{95%} eine Ausnahme dar. Ihr P_K -Wert beträgt 0,33. Die Berechnung der spektralen Eckfrequenz_{95%} wird durch Augenbewegungen des Patienten im Wachzustand stark beeinflusst und ergibt daher oft falsch niedrige Werte, die diesen schlechten P_K -Wert erklären können. Zusammenfassend kann man sagen, dass die EEG-Parameter BIS, SE und RE sowie die berechnete Propofolplasmakonzentration besser geeignet sind, motorische Reaktionen auf einen Schmerzreiz vorherzusagen als die H-Reflexamplitude. Unsere erste Hypothese „Die Vorhersage motorischer Reaktionen auf einen Schmerzreiz ist während Propofolmononarkosen mittels H-Reflex besser zu beurteilen als durch abgeleitete EEG-Parameter.“ konnte dementsprechend nicht bestätigt werden.

Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu unserer Studie mit Sevofluran, in der gezeigt wurde, dass der H-Reflex für die Vorhersage motorischer Reaktionen besser geeignet ist als die EEG-Parameter BIS und SEF_{95%} [Rehberg, 04]. Der unterschiedliche Wirkmechanismus von volatilen und intravenösen Anästhetika könnte eine Ursache für diesen Gegensatz sein. Eine erst kürzlich veröffentlichte Studie von Grasshoff und Antkowiak konnte Unterschiede in den Wirkmechanismen beider Anästhetika nachweisen [Grasshoff, 04]. Sowohl Sevofluran als auch Propofol vermindern konzen-

trationsabhängig spontane Aktionspotentiale der Neuronen im Vorderhorn des Rückenmarks embryonaler Ratten. Dieser Effekt wird jedoch unterschiedlich vermittelt. Bei Sevofluran waren zu etwa gleichen Anteilen GABA_A-Rezeptoren und Glycin-Rezeptoren beteiligt. Im Gegensatz dazu spielten unter Propofol die Glycin-Rezeptoren an der Unterdrückung der spontanen Aktionspotentiale keine Rolle. Die Unterdrückung spinaler Neurone erfolgte unter Propofol fast ausschließlich über GABA_A-Rezeptoren. Möglicherweise ist die spinale Unterdrückung des H-Reflexes ebenfalls auf unterschiedliche Rezeptoren zurückzuführen.

Eine mögliche Erklärung für den schlechten P_K-Wert der H-Reflexamplitude könnten supraspinale Einflüsse auf den H-Reflex sein. In dieser Studie wird der H-Reflex als spinaler Parameter betrachtet. Untersuchungen mit der transkraniellen Magnetstimulation zeigen, dass der H-Reflex auch durch supraspinale Zentren beeinflusst wird [Petersen, 98]. Das wird ebenfalls deutlich durch Untersuchungen von Bonnet *et al.* und Oishi *et al.* [Bonnet, 97; Oishi, 94]. Beide Arbeitsgruppen zeigen in ihren Untersuchungen eine Zunahme der spinalen Erregbarkeit sowohl bei der mentalen Simulation einer Bewegung als auch bei der Ausführung einer Bewegung. Eine Beeinflussung der spinalen Erregbarkeit durch supraspinale Zentren erscheint damit als bewiesen.

Einen Einfluss auf den P_K-Wert unserer Studie kann außerdem der relativ niedrige C_{50-Tetanus}-Wert haben. Der von uns berechnete C_{50-Tetanus}-Wert beträgt $4,5 \pm 0,45$ (\pm SD) mg/l Propofol. In der Literatur sind bereits zahlreiche C₅₀-Werte in verschiedenen Studien veröffentlicht worden. Für den Narkoseendpunkt „Reaktion auf einen Schmerzreiz“ durch einen chirurgischen Hautschnitt oder einen elektrisch ausgelösten Tetanusreiz werden unter Propofol C₅₀-Werte zwischen 6,8 bis 15,2 mg/l angegeben [Andrews, 97; Kazama, 97; Smith, 94; Stuart, 00]. Diese Werte variieren sehr stark, liegen aber alle über dem von uns berechneten C₅₀-Wert.

Ein Faktor, der unseren C_{50-Tetanus}-Wert beeinflusst haben könnte, ist das relativ hohe mittlere Alter (47,1 Jahre) der von uns untersuchten Patienten. Schnider *et al.* zeigten eine Reduktion des C₅₀-Wertes für den Zeitpunkt Bewusstseinsverlust von 2,35 mg/l bei 25 jährigen Patienten auf 1,8 mg/l bei 50 jährigen [Schnider, 99]. Bei 75 jährigen Patienten lag die C₅₀-Konzentration mit 1,25 mg/l noch niedriger. Ältere Patienten reagieren

somit sensitiver auf die hypnotischen Effekte von Propofol. Das mittlere Alter unserer Patienten liegt mit 47,1 Jahren in einem Bereich, in dem Schnider bereits eine Reduktion des C_{50} -Wertes nachgewiesen hatte und kann somit zu einem niedrigen C_{50} -Wert in der vorliegenden Studie beigetragen haben.

Für eine möglichst zuverlässige Bestimmung des C_{50} -Wertes spielen außerdem die Anzahl der sogenannten „crossover“ eine Rolle. Als „crossover“ bezeichnet man die Änderung einer Antwortqualität von einer Konzentration zur nächsten. Für eine zuverlässige Bestimmung des C_{50} -Wertes sind sechs oder mehr „crossover“ erforderlich. In dieser Arbeit wurden sieben „crossover“ registriert. Kritisch zu sehen ist jedoch der insgesamt leicht ansteigende Verlauf der „up-and-down“-Kurve, durch den der C_{50} -Tetanus-Wert möglicherweise unterschätzt wurde. Vorversuche in unserer Arbeitsgruppe hatten ergeben, dass der H-Reflex unter Propofol bereits bei einer Konzentration von 1 mg/l halbmaximal, das heißt zu 50 Prozent unterdrückt wird. Dieser relativ niedrige EC_{50} -Wert von 1 mg/l für den H-Reflex lässt eine starke Reduktion der H-Reflex-Amplitude bereits bei subklinischen Dosierungen vermuten. Um den H-Reflex adäquat während der gesamten Studiendauer aufzeichnen zu können, wählten wir daher mit 3,5 mg/l eine relativ niedrige Startkonzentration. Die Ergebnisse der hier vorgelegten Studie zeigen, dass eine höhere Ausgangskonzentration zur Bestimmung des C_{50} -Tetanus-Wertes sinnvoller gewesen wäre.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen außerdem, dass eine signifikante Reduktion der H-Reflexamplitude erst bei Konzentrationen von 5,0 mg/l und 5,5 mg/l erfolgt. Im Einklang zu den Ergebnissen aus unserer Vorstudie haben wir eine signifikante Reduktion der H-Reflexamplitude bereits bei niedrigeren Propofolkonzentrationen erwartet. Die Arbeitsgruppe von Kerz zeigt bei einer Zielkonzentration von 6,0 mg/l keine signifikante Verringerung der H-Reflexamplitude [Kerz, 01]. Erst bei einer Konzentration von 9,0 mg/l kam es zu einer signifikanten Unterdrückung, woraus Kerz einen konzentrationsabhängigen Effekt von Propofol auf den H-Reflex schließt [Kerz, 01]. Die Ergebnisse von Kerz und die der vorliegenden Studie stehen somit im Gegensatz zu dem in unserer Vorstudie berechneten EC_{50} -Wert. Im Vergleich aller drei Studien kann ein wesentlicher methodischer Unterschied bezüglich der Anflutungsgeschwindigkeit von Propofol festgestellt werden. In unseren Vorversuchen zu Propofol und dessen Ein-

fluss auf den H-Reflex wurde die Konzentration von Propofol in 0,5 mg/l – Schritten gesteigert und erst nach Erreichen der eingestellten Ziel-Plasmakonzentration erfolgte die Erhöhung der Konzentration um ein weiteres Intervall. Dies führte zu einer relativ langsamen Anflutungsgeschwindigkeit von Propofol im Effektkompartiment. In der vorliegenden Studie wurde sofort eine Startkonzentration von Propofol angesteuert, die zwischen 3,5 und 6,0 mg/l lag. Ähnlich angelegt war das Messprotokoll von Kerz, der ebenfalls gleich zu Beginn seine Zielkonzentrationen von 6 und 9 mg/l einstellte [Kerz, 01]. Um diese Zielwerte von Propofol zu erreichen, ist eine höhere Zufuhrgeschwindigkeit von Propofol erforderlich, die wiederum zu einer schnelleren Äquilibration zwischen Plasma- und Effektkompartiment führt. Eine mögliche Erklärung für die diskrepanten Ergebnisse der verschiedenen Studien ist daher, dass die Zufuhrgeschwindigkeit von Propofol möglicherweise einen Einfluss auf die Unterdrückung der H-Reflexamplitude hat.

Die Arbeitsgruppe Kerz *et al.* zeigte eine konzentrationsabhängige Reduktion der H-Reflexamplitude nur bei sehr hohen Propofolkonzentrationen (9mg/l) [Kerz, 01]. In der vorliegenden Studie wurde der H-Reflex bei Konzentrationen zwischen 3,5 und 6,0 mg/l gemessen. Bei der Betrachtung aller Konzentrationen mit den Kontrollwerten zeigt sich eine signifikante Unterdrückung der H-Reflexamplitude unter Propofol. Im Gegensatz zu der Studie von Kern kommt es in unserer Studie dagegen schon bei Konzentrationen von 5,0 mg/l und 5,5 mg/l zu einer signifikanten Unterdrückung der H-Reflexamplitude. Zwischen den einzelnen Konzentrationen konnte keine signifikante Veränderung der H-Reflexamplitude nachgewiesen werden. Möglicherweise ist das durch die hohe interindividuelle Variabilität der Messparameter und den relativ kleinen Intervallen der Propofolkonzentrationen bedingt. Als Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse unserer Studie verglichen mit der Studie von Kerz kommt hauptsächlich die große interindividuelle Variabilität der H-Reflexamplitude in Betracht. Trotz dieser Unterschiede zeigt sich insgesamt ein von der Konzentration abhängiger Einfluss von Propofol auf die Unterdrückung der H-Reflexamplitude.

Die große interindividuelle Variabilität der H-Reflexamplitude konnte auch in unserer Studie festgestellt werden. Der mittlere Wachwert für die Amplitude des H-Reflexes betrug $5,9 \pm 3,8$ mV und zeigt damit eine hohe interindividuelle Schwankungsbreite.

Ähnlich hohe Schwankungsbreiten sind in der Literatur zur Ermittlung von Standardwerten beschrieben [Mayer R.F., 73]. Um einen Parameter zur Messung der Narkosetiefe anwenden zu können, ist es notwendig ihm Schwellenwerte zuordnen zu können. Dies ist bei sehr großen Schwankungsbreiten nicht möglich und spricht daher gegen die Anwendung des H-Reflexes als Narkosetiefeparameter. Die Stimulationsstärken zur Auslösung von H_{\max} waren mit $11,6 \pm 3,8$ mA ebenfalls interindividuell sehr unterschiedlich. Eine Ursache hierfür könnten die unterschiedlichen anatomischen Gegebenheiten in der Fossa poplitea und damit eine große Lagevariabilität des N. tibialis sein. Die Stimulationsfrequenz betrug 0,1 Hz. Damit sind die Intervalle lang genug, um den Einfluss einer späten Unterdrückung (late depression) der H-Reflexamplitude als weitere mögliche Ursache der Variabilität auszuschließen [Hugon M., 73].

Ein weiteres methodisches Problem stellte die Auslösung sowie die konstante Ableitung des H-Reflexes dar. Bei 3 Patienten war trotz intensiver Suche bei unterschiedlichen Stimulationsstärken kein H-Reflex auslösbar. Dieses nicht zwangsweise pathologische Phänomen ist in der Literatur bereits bekannt und beschrieben [Fisher, 92]. Eine Patientin musste aus der Studie ausgeschlossen werden, da durch verstärkte Spontanbewegungen während der Narkoseeinleitung die Position der Elektroden stark verändert wurde und in Folge dessen kein H-Reflex mehr ableitbar war. Dieses Problem trat im Rahmen unserer vergleichenden Untersuchungen bereits bei der Studie unter Sevofluran sowie einer Vorstudie mit Propofol auf und wurde in dieser Studie durch die Fixierung der Ableitelektroden mit einem Verband minimiert. Bei der Patientin mit der Zielkonzentration 6,0 mg/l war der H-Reflex unter Propofol nicht mehr auslösbar. Da ein Verrutschen der Elektroden ausgeschlossen werden konnte, ist dies höchstwahrscheinlich ein durch Propofol verursachter Effekt.

Unsere Untersuchung zeigt, dass mit Hilfe der EEG-Parameter BIS, SE und RE eine gewisse Voraussage auf motorische Reaktionen getroffen werden kann. P_K -Werte von 0,74 (BIS), 0,73 (SE) und 0,71 (RE) lassen jedoch keine zuverlässigen Aussagen zu. Viele Studien zeigen, dass mit EEG-Parametern keine Voraussagen auf motorische Reaktionen möglich sind [Dwyer, 94; Katoh, 98; Bruhn, 03]. In der Literatur sind jedoch auch widersprüchliche Ergebnisse beschrieben. Kearse *et al.* zeigte in seiner Studie eine gute Vorhersagefähigkeit für den Bispektralen Index auf einen chirurgischen Haut-

schnitt [Kearse, Jr., 94]. Verschiebungen der logistischen Regressions-Kurven der spektralen Eckfrequenz_{95%} bei Isofluran/Opiat-Narkosen durch unterschiedliche Stimuli und damit die mögliche Voraussage von Bewegungen auf chirurgische Stimuli wurde durch die Studie von Dutton *et al.* nachgewiesen [Dutton, 96]. Eine bessere Voraussagefähigkeit der Bewegung auf einen Hautschnitt durch den Bispektralen Index als durch hämodynamische Parameter während Narkosen unter Propofol und Isofluran jeweils in Kombination mit einem Opiat, konnte Vernon *et. al* in seiner Studie beschreiben [Vernon, 95]. Keine dieser Studien basiert jedoch auf Ergebnissen, die mit Hilfe der von Smith *et al.* entwickelten „Prediction Probability“ gewonnen worden sind und die als Goldstandard für den Vergleich von Narkosetiefeparametern gilt [Smith, 96].

EEG-Parameter korrelieren jedoch sehr gut mit dem Grad der Sedierung [Bruhn, 03; Glass, 97; Iselin-Chaves, 98; Katoh, 98]. Wie bereits mehrere Studien zeigen konnten, trifft dies auch auf die neueren EEG-Parameter SE und RE zu [Anderson, 04a; Anderson, 04b; Schmidt, 04; Vanluchene, 04]. Die Studie von Vanluchene *et al.* untersuchte SE und RE ebenfalls auf ihre Fähigkeit motorische Reaktionen auf einen Schmerzreiz vorherzusagen. Beide Parameter eignen sich ebenso gut wie der BIS, den Verlust der Reaktion auf verbale Ansprache wiederzuspiegeln. Sie erkennen jedoch nicht den Narkoseendpunkt „Reaktion auf einen schmerzhaften Stimulus“ [Vanluchene, 04]. Die P_K -Werte für diesen Endpunkt der Narkose lagen für den BIS bei 0,69, für die SE bei 0,65 und RE 0,67 [Vanluchene, 04]. Sie liegen etwas niedriger als die P_K -Werte unserer Studie. Dieser Unterschied ist eventuell auf methodische Unterschiede zurückzuführen. Die maximale Propofolkonzentration lag in der Studie von Vanluchene bei 4,0 mg/l [Vanluchene, 04]. Im Vergleich dazu wurden bei unserer Studie Konzentrationen von bis zu 6,0 mg/l erreicht, die zu einer tieferen Narkose und damit zu niedrigeren EEG-Werten führen können. Dieser Unterschied könnte die etwas besseren P_K -Werte erklären. Zusammenfassend geben die neuen EEG-Parameter dem Anästhesisten ähnlich gute Informationen hinsichtlich der Sedierung, zusätzliche Informationen wie zum Beispiel die Vorhersage motorischer Reaktionen geben sie jedoch nicht.

Potentielle Narkosetiefeparameter sollten eine Reaktion auf operative Stimuli wie z.B. Schmerzreize zeigen. Wir haben deshalb die in der Studie gemessenen Parameter H-Reflexamplitude, BIS, SEF_{95%}, SE und RE sowie die Herzfrequenz als vegetativen Pa-

parameter auf ihre Reaktion auf den Schmerzreiz untersucht. Mit Hilfe des Friedman-Tests wurden die Messwerte vor dem Schmerzreiz mit denen nach Auslösung des Tetanusreizes verglichen. Kein Parameter zeigte eine Veränderung durch den Schmerzreiz. Damit konnten die Hypothesen zwei „Die Amplitude des H-Reflexes wird während einer Propofolnarkose durch einen Schmerzreiz verstärkt.“ und drei „Die Entropie des kombinierten EEG/EMG-Signals zeigt einen Anstieg nach der Auslösung eines Schmerzreizes.“ nicht bestätigt werden. Unsere Untersuchungen unter Sevofluran hatten jedoch einen Anstieg der H-Reflexamplitude nach dem Schmerzreiz gezeigt, BIS und SEF_{95%} zeigten nach dem Tetanusreiz ebenso wie in dieser Studie keinen Anstieg [Rehberg, 04]. Die Stärke des Tetanusreizes war in beiden Studien gleich und wurde bereits in anderen Studien als Äquivalent für einen Schmerzreiz genutzt [Rehberg, 04; Zbinden, 94; Zhou, 98]. Zbinden *et al.* hat mit seiner Studie nachgewiesen, dass ein elektrisch ausgelöster Tetanusreiz zur Bestimmung der MAC und damit für den C₅₀-Wert als MAC-Äquivalent für intravenöse Anästhetika ebenso geeignet ist wie ein chirurgischer Hautschnitt [Zbinden, 94]. Den Einfluss von elektrischen Tetanusreizen auf die EEG-Parameter BIS und SEF_{95%} sowie den systolischen Blutdruck und die Pupillen-Reflex-Amplitude während Narkosen mit Propofol untersuchten Leslie *et al.* in ihrer Arbeit [Leslie, 96]. Während der systolische Blutdruck und die Pupillen-Reflex-Amplitude nach dem Tetanusreiz signifikant anstiegen, zeigten die EEG-Parameter BIS und SEF_{95%} keine Veränderung, was konform zu unseren Ergebnissen ist. Andere Studien zeigen, dass stärkere Reize wie Intubation [Menigaux, 02] und operative Eingriffe [Kochs, 94] EEG-Veränderungen hervorrufen.

Im letzten Teil der Arbeit wurde der Einfluss von Propofol auf das so genannte H-Reflex-recovery mit Hilfe der Doppelstimulation untersucht. Mit unserer Untersuchung konnten wir nachweisen, dass Propofol die interstimulusintervallabhängige Erholung des H-Reflexes verzögert. Am stärksten ausgeprägt ist Unterdrückung unter den Interstimulusabständen von 150 ms und 200 ms. Daraus schlussfolgernd kommt es zu einer starken Unterdrückung der Erholung des H-Reflexes in der Phase der interkurrenten Fazilitation. Unsere vierte Hypothese „Propofol unterdrückt die interstimulusintervallabhängige Erholung des H-Reflexes.“ konnte dementsprechend bestätigt werden. Diese Ergebnisse sind konform mit denen von Crayton *et al.* unter Diazepam [Crayton, 80]. Diazepam führt ebenfalls zu einer verzögerten Erholung des H-Reflexes, die in der

Phase der interkurrenten Fazilitation zwischen 100 ms und 300 ms am stärksten ausgeprägt ist. Ho und Waite untersuchten den Einfluss von verschiedenen Anästhetika auf die „paired pulse depression“ des H-Reflexes an Ratten [Ho, 02]. Die Autoren konnten bei Narkosen mit Etomidat, Ketamin und Saffan eine schnellere Erholung des H-Reflexes vor allem innerhalb der ersten 200 ms zeigen als unter Narkosen mit Ketamin und Halothan. Diese Unterschiede erklären sie durch mögliche unterschiedliche modulierende Wirkungen dieser Anästhetika an absteigenden kontrollierenden Bahnen sowie einen GABA_A-ergen Einfluss auf die Erholung des H-Reflexes [Ho, 02]. Grasshoff und Antkowiak wiesen kürzlich an Rückenmarksschnitten neonataler Ratten nach, dass Propofol auf spinaler Ebene eine fast ausschließliche GABA_A-erge Wirkung hat [Grasshoff, 04]. Durch Propofol könnte die präsynaptische Inhibition der Ia-Faser (afferenter Schenkel des H-Reflexes) verstärkt und dadurch die H-Reflexamplitude reduziert werden. Dies könnte eine mögliche Erklärung für die signifikante Suppression der Erholung der H-Reflexamplitude unter Propofol bei einem Interstimulusintervall von 150 und 200ms sein. Gegen diese These spricht die Arbeit von Rossi *et al.*, in der postuliert wird, dass die Effekte auf die Erholungskurve des H-Reflexes unter Doppelstimulation ausschließlich über Ia-Fasern ohne präsynaptische inhibitorische Einflüsse vermittelt werden [Rossi, 88]. Es ist daher möglich, dass die Beeinflussung der H-Reflex-recovery-Kurve vor allem aber die Unterdrückung der interkurrenten Fazilitation über eine durch Propofol hervorgerufene Reduktion von supraspinalen exzitatorischen Einflüssen erfolgt.

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich der H-Reflex unter Propofol nicht als Narkosetiefeparameter eignet. Zum einen ist er mit dem hier angewandten Verfahren klinisch nicht praktikabel anwendbar, da der Versuchsaufbau sowohl störanfällig als auch sehr aufwendig ist. Zum anderen ist eine zuverlässige Voraussage motorischer Reaktionen unter Propofol nicht möglich. Die vergleichenden Untersuchungen mit Sevofluran haben jedoch einen Beitrag geleistet, um weitere Hinweise auf die Mechanismen und Wirkorte der Unterdrückung motorischer Funktionen durch Anästhetika zu erlangen. Aufgrund dessen könnten weitere H-Reflex basierende Studien zum Beispiel mit Fentanyl und Midazolam zur weiteren Aufklärung der Vermittlung von Narkosemechanismen von wissenschaftlichem Interesse sein. Ebenso könnten Untersuchungen mittels transkranieller Magnetstimulation einen weiteren Beitrag zur Lokalisation der

Vermittlung von motorischen Funktionen von Anästhetika leisten.

5 Zusammenfassung

Einleitung: Seit der ersten Äthernarkose 1846 sind Forscher bemüht, einen Parameter zu finden, mit dem man die Narkosetiefe messen kann. Bisher standen vor allem aus dem EEG abgeleitete Parameter im Mittelpunkt der Forschung. Diese sind sehr gut geeignet, die hypnotische Komponente der Anästhesie abzubilden. Eine Vorhersage auf motorische Reaktionen lassen sie jedoch nicht zu. Eine vorausgehende Studie hat gezeigt, dass unter Sevofluran der spinale H-Reflex mit der chirurgischen Immobilität korreliert. Die vorliegende Studie untersucht, ob motorische Reaktionen während Propofolmononarkosen mittels H-Reflex besser vorausgesagt werden können als mit den EEG-Parametern BIS, SEF_{95%}, SE und RE. Außerdem wurde der Einfluss von Propofol auf die Erholungskurve des H-Reflexes unter Doppelstimulation untersucht.

Methodik: Nach Zustimmung der Ethikkommission und schriftlicher Einwilligung wurden 17 Patienten in die Studie eingeschlossen und ausgewertet. Die Untersuchungen fanden präoperativ statt. Nach der „up-and-down“-Methode von Dixon wurde die Konzentration von Propofol auf einen Wert eingestellt, bei dem die Hälfte der Patienten auf einen am Unterarm ausgelösten elektrischen Tetanus-Reiz (60 mA, 50 Hz, 5 s) mit einer gezielten motorischen Reaktion reagierten (C_{50-Tetanus}). Nach einer Kontrollmessung wurde die Konzentration von Propofol 15 min konstant gehalten. Danach wurde von einem „steady state“ ausgegangen und der Tetanusreiz wurde ausgelöst. Die Vorhersagefähigkeit der möglichen Narkosetiefeparameter auf eine Bewegung wurde mit der „Prediction Probability“ (P_K-Wert) ermittelt. Im zweiten Teil wurde der H-Reflex anhand der Doppelstimulation mit größer werdenden Interstimulusintervallen (50-8000 ms) untersucht.

Ergebnisse: 17 Patienten konnten in die Studie eingeschlossen und ausgewertet werden. Die Wachwerte für die H-Reflexamplitude liegen bei $5,9 \pm 3,8$ mV. Der von uns berechnete C_{50-Tetanus}-Wert beträgt $4,5 \pm 0,45$ mg/l. Die P_K-Werte 0,47 für den H-Reflex und 0,45 für die Herzfrequenz lassen nur zufällige Aussagen auf motorische Reaktionen zu. Die EEG-Parameter zeigen höhere P_K-Werte: BIS (0,74), SE (0,73), RE (0,71). In diesem Bereich liegt auch der P_K-Wert der Propofolzielkonzentration (0,76). Der Schmerzreiz beeinflusste weder die H-Reflexamplitude noch die EEG-Parameter. Bei der Doppelstimulation zeigte sich eine verzögerte Erholung des H-Reflexes unter Dop-

pelstimulation. Am stärksten ist diese Unterdrückung unter den Interstimulusabständen von 150 und 200 ms im Bereich der interkurrenten Fazilitation.

Schlussfolgerung: Für die Vorhersage motorischer Reaktionen während einer Propofolmononarkose sind EEG-Parameter wie BIS, SE und RE etwas besser geeignet als der spinale H-Reflex. Dies steht im Gegensatz zu einer Untersuchung mit Sevofluran und wird auf die unterschiedlichen Wirkmechanismen von volatilen und intravenösen Anästhetika zurückgeführt. Die Unterdrückung der Erholungskurve des H-Reflexes unter Doppelstimulation, die vor allem im Bereich der interkurrenten Fazilitation stattfindet, ist möglicherweise durch eine Reduktion supraspinaler exitatorischer Einflüsse zu erklären.

6. Literaturverzeichnis

- Anderson, R. E.; Barr, G.; Owall, A. und Jakobsson, J. (2004a): Entropy during propofol hypnosis, including an episode of wakefulness, *Anaesthesia* 59 [1], pp. 52-56. URL: PM:14687099
- Anderson, R. E. und Jakobsson, J. G. (2004b): Entropy of EEG during anaesthetic induction: a comparative study with propofol or nitrous oxide as sole agent, *Br.J.Anaesth.* 92 [2], pp. 167-170. URL: PM:14722164
- Andrews, D. T.; Leslie, K.; Sessler, D. I. und Bjorksten, A. R. (1997): The arterial blood propofol concentration preventing movement in 50% of healthy women after skin incision, *Anesth.Analg.* 85 [2], pp. 414-419. URL: PM:9249123
- Antognini, J. F. und Schwartz, K. (1993): Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain, *Anesthesiology* 79 [6], pp. 1244-1249. URL: PM:8267200
- Bonnet, M.; Decety, J.; Jeannerod, M. und Requin, J. (1997): Mental simulation of an action modulates the excitability of spinal reflex pathways in man, *Brain Res.Cogn Brain Res.* 5 [3], pp. 221-228. URL: PM:9088558
- Borges, M. und Antognini, J. F. (1994): Does the brain influence somatic responses to noxious stimuli during isoflurane anesthesia?, *Anesthesiology* 81 [6], pp. 1511-1515. URL: PM:7992920
- Bruhn, J.; Bouillon, T. W.; Radulescu, L.; Hoeft, A.; Bertaccini, E. und Shafer, S. L. (2003): Correlation of approximate entropy, bispectral index, and spectral edge frequency 95 (SEF95) with clinical signs of "anesthetic depth" during coadministration of propofol and remifentanyl, *Anesthesiology* 98 [3], pp. 621-627. URL: PM:12606904
- Bruhn, J.; Ropcke, H.; Rehberg, B.; Bouillon, T. und Hoeft, A. (2000): Electroencephalogram approximate entropy correctly classifies the occurrence of burst suppression pattern as increasing anesthetic drug effect, *Anesthesiology* 93 [4], pp. 981-985. URL: PM:11020750
- Coetzee, J. F.; Glen, J. B.; Wium, C. A. und Boshoff, L. (1995): Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol. Assessment of three parameter sets, *Anesthesiology* 82 [6], pp. 1328-1345. URL: PM:7793646
- Crayton, J. W. (1980): The effect of diazepam on the spinal monosynaptic (H-) reflex in man, *Neuropharmacology* 19 [9], pp. 915-918. URL: PM:7422103
- Crone, C.; Hultborn, H.; Mazieres, L.; Morin, C.; Nielsen, J. und Pierrot-Deseilligny, E. (1990): Sensitivity of monosynaptic test reflexes to facilitation and inhibition as a function of the test reflex size: a study in man and the cat, *Exp.Brain Res.* 81 [1], pp. 35-45. URL: PM:2394229
- Davidson, J. A.; Macleod, A. D.; Howie, J. C.; White, M. und Kenny, G. N. (1993): Effective concentration 50 for propofol with and without 67% nitrous oxide, *Acta Anaesthesiol.Scand.* 37 [5], pp. 458-464. URL: PM:8356858
- De Jong, R. H.; Hershey, W. N. und Wagman, I. H. (1967): Measurement of a spinal reflex response (H-reflex) during general anesthesia in man. Association between reflex depression and muscular relaxation, *Anesthesiology* 28 [2], pp. 382-389. URL:

PM:6026057

Dixon, W. J. (1980): Efficient analysis of experimental observations, *Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.* 20, pp. 441-462. URL: PM:7387124

Dixon, W. J. und Massey, F. J. (1983): *Introduction to statistical analysis*, 4. edition, MacGraw-Hill, New York.

Dueck, M. H.; Oberthuer, A.; Wedekind, C.; Paul, M. und Boerner, U. (2003): Propofol impairs the central but not the peripheral part of the motor system, *Anesth.Analg.* 96 [2], pp. 449-55, table. URL: PM:12538195

Dutton, R. C.; Smith, W. D. und Smith, N. T. (1996): EEG Predicts movement response to surgical stimuli during general anesthesia with combinations of isoflurane, 70% N₂O, and fentanyl, *J.Clin.Monit.* 12 [2], pp. 127-139. URL: PM:8823633

Dutton, R. C.; Zhang, Y.; Stabernack, C. R.; Laster, M. J.; Sonner, J. M. und Eger, E. I. (2003): Temporal summation governs part of the minimum alveolar concentration of isoflurane anesthesia, *Anesthesiology* 98 [6], pp. 1372-1377. URL: PM:12766645

Dwyer, R. C.; Rampil, I. J.; Eger, E. I. und Bennett, H. L. (1994): The electroencephalogram does not predict depth of isoflurane anesthesia, *Anesthesiology* 81 [2], pp. 403-409. URL: PM:8053591

Eger, E. I.; Saidman, L. J. und Brandstater, B. (1965): Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency, *Anesthesiology* 26 [6], pp. 756-763. URL: PM:5844267

Ekman, A.; Lindholm, M. L.; Lennmarken, C. und Sandin, R. (2004): Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring, *Acta Anaesthesiol.Scand.* 48 [1], pp. 20-26. URL: PM:14674969

Fisher, M. A. (1992): AAEM Minimonograph #13: H reflexes and F waves: physiology and clinical indications, *Muscle Nerve* 15 [11], pp. 1223-1233. URL: PM:1488060

Freund, F. G.; Martin, W. E. und Hornbein, T. F. (1969): The H-reflex as a measure of anesthetic potency in man, *Anesthesiology* 30 [6], pp. 642-647. URL: PM:5787175

Glass, P. S.; Bloom, M.; Kears, L.; Rosow, C.; Sebel, P. und Manberg, P. (1997): Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers, *Anesthesiology* 86 [4], pp. 836-847. URL: PM:9105228

Grasshoff, C. und Antkowiak, B. (2004): Propofol and sevoflurane depress spinal neurons in vitro via different molecular targets, *Anesthesiology* 101 [5], pp. 1167-1176. URL: PM:15505453

Guedel AE (1937): *Inhalational anesthesia, A fundamental guide*, Macmillan, New York.

Hara, M.; Kai, Y. und Ikemoto, Y. (1993): Propofol activates GABAA receptor-chloride ionophore complex in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat, *Anesthesiology* 79 [4], pp. 781-788. URL: PM:8214758

Ho, S. M. und Waite, P. M. (2002): Effects of different anesthetics on the paired-pulse depression of the h reflex in adult rat, *Exp.Neurol.* 177 [2], pp. 494-502. URL: PM:12429194

Hoffmann, P. (1918): Über die Beziehung der Sehnenreflexe zur willkürlichen Bewegung zum Tonus, *Z Biol* 68, pp. 351-370.

Hugon M. (1973): Methodology of the Hofmann Reflex in Man, J.E.Desmedt, New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology vol. 3 , pp. 277-293, Karger, Basel.

Iselin-Chaves, I. A.; Flaishon, R.; Sebel, P. S.; Howell, S.; Gan, T. J.; Sigl, J.; Ginsberg, B. und Glass, P. S. (1998): The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the Bispectral Index, *Anesth.Analg.* 87 [4], pp. 949-955. URL: PM:9768800

Johansen, J. W. und Sebel, P. S. (2000): Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring, *Anesthesiology* 93 [5], pp. 1336-1344. URL: PM:11046224

Kakinohana, M.; Fuchigami, T.; Nakamura, S.; Kawabata, T. und Sugahara, K. (2002): Propofol reduces spinal motor neuron excitability in humans, *Anesth.Analg.* 94 [6], pp. 1586-8, table. URL: PM:12032032

Katoh, T.; Suzuki, A. und Ikeda, K. (1998): Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane, *Anesthesiology* 88 [3], pp. 642-650. URL: PM:9523807

Kazama, T.; Ikeda, K. und Morita, K. (1997): Reduction by fentanyl of the Cp50 values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli, *Anesthesiology* 87 [2], pp. 213-227. URL: PM:9286884

Kearse, L. A., Jr.; Manberg, P.; Chamoun, N.; deBros, F. und Zaslavsky, A. (1994): Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol/nitrous oxide anesthesia, *Anesthesiology* 81 [6], pp. 1365-1370. URL: PM:7992904

Kerz, T.; Hennes, H. J.; Feve, A.; Decq, P.; Filipetti, P. und Duvaldestin, P. (2001): Effects of propofol on H-reflex in humans, *Anesthesiology* 94 [1], pp. 32-37. URL: PM:11135719

Kissin, I. (1993): General anesthetic action: an obsolete notion?, *Anesth.Analg.* 76 [2], pp. 215-218. URL: PM:8424493

Kochs, E.; Bischoff, P.; Pichlmeier, U. und Schulte am, Esch J. (1994): Surgical stimulation induces changes in brain electrical activity during isoflurane/nitrous oxide anesthesia. A topographic electroencephalographic analysis, *Anesthesiology* 80 [5], pp. 1026-1034. URL: PM:8017642

Lehmann, A.; Thaler, E. und Boldt, J. (2001): [Is measuring the depth of anesthesia sensible? An overview on the currently available monitoring systems], *Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 36 [11], pp. 683-692. URL: PM:11704893

Leslie, K.; Sessler, D. I.; Smith, W. D.; Larson, M. D.; Ozaki, M.; Blanchard, D. und Crankshaw, D. P. (1996): Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. Performance of concentration, electroencephalographic, pupillary, and hemodynamic indicators, *Anesthesiology* 84 [1], pp. 52-63. URL: PM:8572354

Luginbuhl, M.; Wuthrich, S.; Petersen-Felix, S.; Zbinden, A. M. und Schnider, T. W. (2003): Different benefit of bispectral index (BIS) in desflurane and propofol anesthesia, *Acta Anaesthesiol.Scand.* 47 [2], pp. 165-173. URL: PM:12631045

Magladery, J. W. und McDougal, D. B. JR. (1950): Electrophysiological studies of nerve and reflex activity in normal man, *Bull.Johns Hopkins Hosp.* 86, pp. 265-290.

Marsh, B.; White, M.; Morton, N. und Kenny, G. N. (1991): Pharmacokinetic model

driven infusion of propofol in children, *Br.J.Anaesth.* 67 [1], pp. 41-48. URL: PM:1859758

Mayer R.F. und Mosser R.S. (1973): *Maturation of Human Reflexes*, J.E.Desmedt, *New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology* Vol. 3 , pp. 294-307, S.Karger, Basel.

Menigaux, C.; Guignard, B.; Adam, F.; Sessler, D. I.; Joly, V. und Chauvin, M. (2002): Esmolol prevents movement and attenuates the BIS response to orotracheal intubation, *Br.J.Anaesth.* 89 [6], pp. 857-862. URL: PM:12453930

Myles, P. S.; Leslie, K.; McNeil, J.; Forbes, A. und Chan, M. T. (2004): Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial, *Lancet* 363 [9423], pp. 1757-1763. URL: PM:15172773

Oishi, K.; Kimura, M.; Yasukawa, M.; Yoneda, T. und Maeshima, T. (1994): Amplitude reduction of H-reflex during mental movement simulation in elite athletes, *Behav.Brain Res.* 62 [1], pp. 55-61. URL: PM:7917033

Petersen, N.; Christensen, L. O. und Nielsen, J. (1998): The effect of transcranial magnetic stimulation on the soleus H reflex during human walking, *J.Physiol* 513 (Pt 2), pp. 599-610. URL: PM:9807007

Prys-Roberts, C. (1987): Anaesthesia: a practical or impractical construct?, *Br.J.Anaesth.* 59 [11], pp. 1341-1345. URL: PM:3318895

Rampil, I. J. (1998): A primer for EEG signal processing in anesthesia, *Anesthesiology* 89 [4], pp. 980-1002. URL: PM:9778016

Rampil, I. J. (1994): Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats, *Anesthesiology* 80 [3], pp. 606-610. URL: PM:8141455

Rampil, I. J.; Mason, P. und Singh, H. (1993): Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat, *Anesthesiology* 78 [4], pp. 707-712. URL: PM:8466071

Rehberg, B.; Grunewald, M.; Baars, J.; Fuegener, K.; Urban, B. W. und Kox, W. J. (2004): Monitoring of immobility to noxious stimulation during sevoflurane anesthesia using the spinal H-reflex, *Anesthesiology* 100 [1], pp. 44-50. URL: PM:14695723

Rossi, A.; Mazzocchio, R. und Schieppati, M. (1988): The H reflex recovery curve re-investigated: low-intensity conditioning stimulation and nerve compression disclose differential effects of presumed group Ia fibres in man, *Hum.Neurobiol.* 6 [4], pp. 281-288. URL: PM:3350708

Schaible H.-G. und Schmidt R.F. (1997): *Nozizeption und Schmerz*, Schmidt R.F. und Thews G., *Physiologie des Menschen* , 27. edition, pp. 236-250, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.

Schieppati, M. (1987): The Hoffmann reflex: a means of assessing spinal reflex excitability and its descending control in man, *Prog.Neurobiol.* 28 [4], pp. 345-376. URL: PM:3588965

Schmidt, G. N.; Bischoff, P.; Standl, T.; Hellstern, A.; Teuber, O. und Schulte, Esch J. (2004): Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral Index monitor during propofol-remifentanil anesthesia, *Anesthesiology* 101 [6], pp. 1283-1290. URL: PM:15564934

Schnider, T. W.; Minto, C. F.; Shafer, S. L.; Gambus, P. L.; Andresen, C.; Goodale, D. B. und Youngs, E. J. (1999): The influence of age on propofol pharmacodynamics, *An-*

esthesiology 90 [6], pp. 1502-1516. URL: PM:10360845

Sleigh, J. W. und Donovan, J. (1999): Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia, *Br.J.Anaesth.* 82 [5], pp. 666-671. URL: PM:10536540

Smith, C.; McEwan, A. I.; Jhaveri, R.; Wilkinson, M.; Goodman, D.; Smith, L. R.; Canada, A. T. und Glass, P. S. (1994): The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision, *Anesthesiology* 81 [4], pp. 820-828. URL: PM:7943832

Smith, W. D.; Dutton, R. C. und Smith, N. T. (1996): Measuring the performance of anesthetic depth indicators, *Anesthesiology* 84 [1], pp. 38-51. URL: PM:8572353

Snow J (1858): On chloroform and other anesthetics, John Churchill, London.

Snow J (1847), On the inhalation of vapors of ether in surgical operations. Containing a description of the various stages of etherization and a statement of the results of nearly eighty operations in which ether has been employed at St. Georges's and University College hospitals. pp. 1-15, John Churchill, London.

Soriano, S. G.; Logigian, E. L.; Scott, R. M.; Prahl, P. A. und Madsen, J. R. (1995): Nitrous oxide depresses the H-reflex in children with cerebral palsy, *Anesth.Analg.* 80 [2], pp. 239-241. URL: PM:7818107

Struys, M.; Versichelen, L.; Mortier, E.; Ryckaert, D.; De Mey, J. C.; De, Deyne C. und Rolly, G. (1998): Comparison of spontaneous frontal EMG, EEG power spectrum and bispectral index to monitor propofol drug effect and emergence, *Acta Anaesthesiol.Scand.* 42 [6], pp. 628-636. URL: PM:9689266

Stuart, P. C.; Stott, S. M.; Millar, A.; Kenny, G. N. und Russell, D. (2000): Cp50 of propofol with and without nitrous oxide 67%, *Br.J.Anaesth.* 84 [5], pp. 638-639. URL: PM:10844844

Thornton, C.; Konieczko, K.; Jones, J. G.; Jordan, C.; Dore, C. J. und Heneghan, C. P. (1988): Effect of surgical stimulation on the auditory evoked response, *Br.J.Anaesth.* 60 [4], pp. 372-378. URL: PM:3355733

Vanluchene, A. L.; Struys, M. M.; Heyse, B. E. und Mortier, E. P. (2004): Spectral entropy measurement of patient responsiveness during propofol and remifentanyl. A comparison with the bispectral index {dagger}, *Br.J.Anaesth.* URL: PM:15321934

Vernon, J. M.; Lang, E.; Sebel, P. S. und Manberg, P. (1995): Prediction of movement using bispectral electroencephalographic analysis during propofol/alfentanil or isoflurane/alfentanil anesthesia, *Anesth.Analg.* 80 [4], pp. 780-785. URL: PM:7893035

Viertio-Oja, H.; Maja, V.; Sarkela, M.; Talja, P.; Tenkanen, N.; Tolvanen-Laakso, H.; Paloheimo, M.; Vakkuri, A.; Yli-Hankala, A. und Merilainen, P. (2004): Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module, *Acta Anaesthesiol.Scand.* 48 [2], pp. 154-161. URL: PM:14995936

Wiesendanger M. (1997): Motorische Systeme, Schmidt R.F. und Thews G., *Physiologie des Menschen*, 27. edition, pp. 91-127, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.

Zbinden, A. M.; Maggiorini, M.; Petersen-Felix, S.; Lauber, R.; Thomson, D. A. und Minder, C. E. (1994): Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. I. Motor reactions, *Anesthesiology* 80 [2], pp. 253-260. URL: PM:8311307

Zhou, H. H.; Jin, T. T.; Qin, B. und Turndorf, H. (1998): Suppression of spinal cord motoneuron excitability correlates with surgical immobility during isoflurane anesthesia, *Anesthesiology* 88 [4], pp. 955-961. URL: PM:9579504

Zhou, H. H.; Mehta, M. und Leis, A. A. (1997): Spinal cord motoneuron excitability during isoflurane and nitrous oxide anesthesia, *Anesthesiology* 86 [2], pp. 302-307. URL: PM:9054248

Lebenslauf

Name	Katja Müller
Adresse	Lemkestr. 129 A 12623 Berlin
Geburtsdatum	29.05.1979
Geburtsort	Zwickau

Schulausbildung

1985 – 1989	Prof. Dr. Johannes Dieckmann Oberschule, Zwickau
1989 – 1991	41. / 42. Oberschule Berlin–Hellersdorf
1991 – 1998	1. Gymnasium Berlin–Hellersdorf (Leonard–Bernstein Oberschule)

Studium

10/1998	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Humboldt-Universität zu Berlin
09/2000	Ärztliche Vorprüfung
09/2001 – 08/2002	Studium der Humanmedizin an der Universität Umeå (Schweden)
03/2003	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/2004	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2004 – 09/2004	Freisemester zur Erstellung der Doktorarbeit
10/2004	Beginn des Praktischen Jahres

Danksagung

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn PD Dr. Benno Rehberg-Klug für die Überlassung des Themas. Seine konstruktiven Anregungen sowie seine umfassende fachliche Unterstützung haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ich danke besonders allen Patienten und Patientinnen, die sich freiwillig und unentgeltlich für die Studie zur Verfügung gestellt haben. Für die Unterstützung beim Durchführen der Studien danke ich außerdem allen Schwestern, Pflegern und Ärzten der Kliniken für Urologie und Gynäkologie und Geburtshilfe sowie vor allem der Klinik für Anästhesiologie und operativen Intensivmedizin der Universitätsmedizin - Charité, Campus Mitte.

Für die Aufklärung der Studienpatienten, die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung der Studiennarkosen und die zahlreichen, konstruktiven Hinweise während der Entstehung dieses Manuskriptes möchte ich mich bei Dr. Jan Baars, Klaus Arden, Daniel Hadzidiakos und Karl Herold bedanken.

Ein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. F. Pragst für die Analyse der Propofolproben.

Dr. Matthias Grünewald und Mischa Braun danke ich für das Lesen der Korrekturen.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern für Ihre Unterstützung in den letzten Jahren sowie ihre Geduld beim Entstehen dieser Arbeit bedanken.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Arbeit von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Katja Müller

Teilpublikationen

1. D. Hadzidiakos, K. Müller, B. Rehberg, W.J. Kox

Vergleich der spektralen Entropie des EEG und des Bispektralindex unter Propofol-Mononarkosen

Hauptstadtkongress der Anästhesiologie und Intensivtherapie, 2003

Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung 2003; 2: 225

2. K. Müller, D. Hadzidiakos, J. Baars, K. Arden, W. J. Kox, B. Rehberg

Vergleich der Vorhersage motorischer Reaktionen mittels spinaler und zerebraler Parameter unter Propofolmononarkosen

Hauptstadtkongress der Anästhesiologie und Intensivtherapie, 2004

Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung 2004; 2: 166